CAPITOLUL I

PNEUMOLOGIE

1. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Miron Alexandru Bogdan, Ștefan Dumitrache Rujinski, Tudor Constantinescu, Andrei-Alexandru Muntean

Definiție. Precizări semantice

Conceptul de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) s-a născut în anii de după 1970 din dorința de a caracteriza o entitate definită fiziopatologic prin sindrom spirometric obstructiv, iar clinicopatologic prin conceptele de bronșită cronică și emfizem pulmonar. Inițial se cuprindea și astmul bronșic, dar acumularea de informație morfopatologică și progresele de cunoaștere de patogenie și fiziopatologie au demonstrat rapid că astmul este o boală diferită. Manifestările clinice permit de cele mai multe ori distincția dintre BPOC și astm bronșic (AB).

Sindromul obstructiv bronșic este definit spirometric prin disfuncția ventilatorie obstructivă al cărei substrat este afectarea inflamatorie difuză a bronhiilor medii și mici. În BPOC el este minim reversibil, iar în astm este reversibil spontan sau prin terapie.

Definiția BPOC (după Ghidul GOLD): este o afecțiune plurifactorială (condiționată genetic, constituțional și prin poluare cronică a aerului respirat) ce determină scăderea progresivă și lentă a VEMS cu reversibilitate minimă, nesemnificativă și caracterizată de un sindrom inflamator cronic ca răspuns la factori iritativi cronici din aerul respirat[1].

Cuvintele-cheie ale acestei definiții sunt: condiționare genetică („predispoziție"), progresivitate a sindromului obstructiv (evidențiată prin scăderea VEMS), inflamație cronică și iritația cronică prin noxe aeriene (fumat și/sau factori de mediu profesional sau habitual).

Leziunile cauzative ale obstrucției bronșice sunt emfizemul și inflamația cronică a căilor aeriene. Ele sunt invariabil coexistente, dar în grade diferite.

Emfizemul se definește prin distrucția septurilor alveolare și mărirea consecutivă, anormală și persistentă a teritoriilor aeriene distale bronhiolelor terminale, fără o fibroză evidentă.

Bronşita cronică se defineşte prin hipersecreţie cronică sau recurentă, ale cărei consecinţe sunt tuse şi expectoraţie cel puţin trei luni pe an, doi ani consecutiv. Există bronşitici cronici care nu au sindrom obstructiv; vechii fumători (peste 20 de ani de fumat) sunt de obicei şi tuşitori cronici.

Disfuncţia obstructivă cronică ireversibilă nu este patognomonică pentru BPOC. Există şi alte boli obstructive cronice ireversibile care trebuie distinse pe criterii clinico-paraclinice de BPOC: fibroza post tuberculoasă, sarcoidoza, bronşiectaziile, fibroza chistică, bissinoza, bronhiolitele obliterante (postvirale sau post-transplant pulmonar etc.). Boala cel mai greu de diferenţiat de BPOC este uneori astmul bronşic. Deşi sindromul inflamatoriu din astm şi BPOC are un substrat celular şi molecular diferit, există forme de astm sever care mimează BPOC. Cei mai mulţi autori consideră că aceste două boli coexistă la unii bolnavi (de exemplu situaţia unor astmatici care fumează mult timp).

BPOC este o boală lent evolutivă, iar una din consecinţele sale tardive este **insuficienţa respiratorie cronică obstructivă (IRCO).**

Conceptele de BPOC, emfizem şi bronşită cronică sunt definite pe criterii distincte: funcţional, anatomopatologic şi clinic.

Tabagismul reprezintă factorul de risc şi etiologic cel mai important. Cum tabagismul este factor de risc pentru numeroase alte boli, cercetările ultimilor 10 ani tind să includă BPOC într-un complex de boli cronice având un substrat inflamatoriu asemănător (uneori cu tulburătoare elemente comune) ceea ce face ca aceste boli să se asocieze frecvent. Aceste boli sunt: ateroscleroza (cu bolile vasculare sistemice consecutive), diabetul zaharat de tip 2, hepatita cronică, osteoporoza, miopatia cronică; unii asociază şi depresia. Creşterea speranţei de viaţă caracteristică perioadei contemporane face acest fenomen de asociere morbidă încă şi mai pregnant.

Epidemiologie

Tabagismul, mai cu seamă sub forma fumatului de ţigarete, reprezintă cel mai important factor de risc pentru BPOC. Nu este de mirare faptul că prevalenţa acestei boli a crescut extrem de mult în ultimii 50 de ani, de când fumatul/tabagismul a devenit cea mai mare endemie mondială: peste un miliard de fumători pe Terra, cu ţări în care prevalenţa fumatului se situează între 30 şi 50% din populaţia adultă. Date epidemiologice referitoare la BPOC sunt greu de obţinut, anchetele epidemiologice bazându-se pe chestionare validate.

„În SUA 14% din bărbaţii albi fumători aveau o disfuncţie ventilatorie obstructivă definitorie a unei BPOC, în comparaţie cu nefumătorii care prezentau doar 3% disfuncţii obstructive. Numărul cazurilor de BPOC din SUA era estimat în 1996 la 14 milioane, cu o prevalenţă în populaţia generală adultă de 4-6% la bărbaţi şi 1-3% la femei. Tot în SUA, ea reprezintă a 4-a cauză de mortalitate şi singura care manifestă tendinţă la creştere (rata mortalităţii prin BPOC crescând cu 71% între 1966-1986). Datele nord americane indică prevalenţe mai mici pentru indivizii de culoare, ceea ce este un argument că factorii genetici influenţează dezvoltarea BPOC."

„În Franţa se estimează numărul fumătorilor purtători de bronşită cronică la cca 2,5 milioane din care cca 800.000 prezintă BPOC. Din cei cu BPOC se află în stadiul de IRCO estimativ o cincime, deci cca 150–200.000."

În Romania un studiu din anul 2011 pe 9639 de subiecţi peste vârsta de 40 de ani a arătat o prevalenţă de cca 6%. Prevalenţa tabagismului în populaţia generală era în anul 2011 de 26% fumători activi şi cca 2% fumători ocazionali.

Statisticile OMS prevăd un loc 3 în lume a BPOC printre toate cauzele de mortalitate în anul 2020 şi a 5-a cauză mondială de pierdere de DALY (disability adjusted life year - suma anilor pierduţi prin mortalitate prematură sau disabilitate).

„În România mortalitatea prin BPOC la bărbaţi (cu vîrsta între 65-74 de ani) era în 1984 de cca 400‰, situându-ne pe primul loc în statistica mondială a acelei epoci. Procedând analogic cu cifrele de prevalenţă din alte ţări europene se poate estima că actualmente în România există cca 800.000 fumători cu bronşită cronică, din care cca 120.000 au BPOC, iar 30–35.000 se află în stadiu de IRCO. Dintre aceştia, 13–14.000 ar avea nevoie de oxigenoterapie cronică la domiciliu. Estimarea aceasta nu are în vedere decât fumatul ca factor de risc al BPOC şi ignoră alţi factori de risc precum cei de natură ocupaţională. Aceştia ar putea adăuga un procent cam de 10% la cifrele estimative."

Factori de risc

Funcţia respiratorie se estimează prin VEMS şi prezintă o tendinţă naturală de scădere în decursul vieţii. Valoarea scăderii anuale a VEMS nu este în mod normal prea mare, ci de ordinul 15-30 ml/an. „Factorii de risc sunt acei factori susceptibili de a creşte rata de degradare a VEMS. Factorii de risc pot acţiona în orice perioadă a vieţii: înainte de naştere (influenţând dezvoltarea aparatului respirator), în copilarie în perioada de creştere (nivel maximal atins mai scăzut), în faza de platou a VEMS (debut precoce al declinului VEMS) şi în faza de declin (ritm accelerat de scădere a VEMS)."

Valoarea VEMS la un anumit moment al vieţii depinde astfel de trei factori: valoarea de start (parametrii la naştere ai funcţiei repiratorii), factorii de risc externi şi factorii de risc individuali.

Valoarea de start este dată de parametrii la naştere ai funcţiei respiratorii. Indivizii cu parametrii mai mici respiratori la naştere îşi vor începe degradarea din cursul vieţii de la valori mai mici, ceea ce va determina o scădere a vârstei de atingere a pragului de boală.

La naştere funcţia respiratorie este condiţionată de parametri genetici, iar premarturitatea poate genera dimensiuni pulmonare mai mici. „Fumatul matern are ca rezultat naşterea unor copii a căror CV poate fi cu până la 10% mai scăzută decât la copiii din mame nefumătoare, având în plus un risc crescut de infecţii respiratorii în cursul primilor ani de viaţă; pneumoniile grave din perioada vieţii de sugar pot induce la rândul lor sechele indelebile în ceea ce priveşte dezvoltarea ulterioară a aparatului respirator".

Factori de risc externi

Fumatul reprezintă cel mai important factor de risc cunoscut în ceea ce priveşte BPOC. Fumătorii susceptibili de a dezvolta BPOC comun au o scădere a VEMS de cca 50-60 ml/an, unii atingând valori de 90-100 ml/an. BPOC a devenit o problemă de sănătate publică odată cu introducerea fumatului de ţigarete ca principal mod de consum al tabacului în timpul primului război mondial. Circa 90% din cazurile de BPOC sunt datorate fumatului. Durata fumatului ce determină instalarea bolii este în medie de

20 de ani (la un cuantum de cel puţin 20 pachete-an), iar evoluţia este lentă şi insidioasă, neforţând pacientul să abandoneze fumatul decât tardiv.

Poluanţii atmosferici pot reprezenta o etiologie unică (mai ales în mediile industriale poluante) sau factori etiologici accesorii în combinaţie cu fumatul. Mediile industriale cele mai expuse sunt cele din industria siderurgică (turnătorii, cuptoare de producţie), extractivă (mine de cărbuni, metale feroase sau neferoase), chimică (producţie sau prelucrare de SO_2, NO_2, clor, amoniac etc.), mediile de sudură, vopsitorie/boiangerie (solvenţi volatili), industria cauciucului sintetic (negru de fum, producţie de anvelope) etc.

Agricultura expune la poluare atmosferică prin produşii volatili gazoşi rezultaţi din descompunerea substanţelor organice sau anorganice folosite ca îngrăşăminte pe câmp. Poluare semnificativă se întâlneşte şi în mediile de zootehnie.

În ţările Lumii a Treia s-au descris poluări cauzatoare de BPOC prin mediul poluat de fum de lemn utilizat pentru gătit şi încălzirea locuinţelor.

Factorii de risc individuali

Deficitul genetic de alfa-1-antitripsină (AAT). Mucoasa bronşică suferă în timpul vieţii numeroase microagresiuni atât prin substanţele poluante inhalate, cât şi prin factori infecţioşi. Aceşti factori de agresiune locală induc recrutare activă de celule imunocompetente (mai ales macrofage şi PMN) care, excitate şi uneori prin necroză, eliberează enzime proteolitice. Aceste enzime (catepsina, elastaza şi hidrolazele) reprezintă enzime proteolitice care pot autodigera propriile structuri proteice celulare sau din interstiţiu dacă nu s-ar produce acţiunea protectivă a antiproteazelor. Dintre antiproteaze cel mai bine studiat ca efect şi semnificaţie este AAT. Deficitul de AAT determinat prin mutaţii genice lipseşte mediul tisular pulmonar de această protecţie, rezultatul fiind emfizemul pulmonar consecutiv disrupţiilor de pereţi alveolari. Acest emfizem este de tip panacinar, foarte sever şi apare la oameni tineri (până în 40 de ani) mai ales dacă sunt fumători. „Indivizii cu alele heterozigote sau homozigote asociate cu deficit de sinteză de AAT (PiMZ sau PiZZ) vor prezenta valori serice scăzute ale AAT protectoare (sub 10% din normal) ceea ce va determina o accelerare a evoluţiei leziunilor de tip emfizematos". Scăderea VEMS va fi foarte accelerată (între 100 şi 150 ml de VEMS pe an), iar dacă se asociază şi fumatul se poate ajunge la cifre record de 150 ml/an, în forme precoce de BPOC extrem de grave. Acest model de risc genetic este extrem de clar, dar el nu se regăseşte în populaţia de bolnavi cu BPOC decât într-o proporţie de 1%.

Polimorfismele genice „în locusurile altor gene (regiunea de control a genei TNF-alfa şi epoxid hidrolaza microsomială) sunt asociate cu creşteri de 10-15 ori a riscului de BPOC, dar prevalenţa în populaţie şi deci ponderea reală a unor asemenea anomalii genice nu sunt evidente. Faptul că există familii cu concentraţii mari de BPOC sugerează importanţa unor factori genetici în etiologia bolii, ca şi observaţia că nu toţi fumătorii dezvoltă BPOC".

Hiperreactivitatea bronşică (HRB) la metacholină şi **statusul socio-economic** scăzut sunt asociate cu o scădere accelerată a VEMS respectiv, cu o prevalenţă crescută a BPOC. Nivelul educaţional scăzut, venitul slab, alimentaţia deficitară (mai ales în legume şi fructe proaspete care conţin factori antioxidanţi) se corelează cu riscul crescut de boală.

Morfopatologie

BPOC reprezintă o boală care, din punct de vedere morfopatologic, afectează întreaga structură pulmonară. Descrierea sistematică a acestor modificări se referă la leziunile: 1. căilor mari aeriene, 2. căilor mici aeriene (periferice), 3. parenchimului pulmonar (alveole şi interstiţiu), 4. vascularizaţiei pulmonare.

În faze mai avansate ale bolii se vor modifica şi muşchii striaţi şi miocardul, iar insuficienţa respiratorie cronică împreună cu cordul pulmonar cronic decompensat induc o afectare morfofuncţională a întregului organism.

Complexul modificărilor morfopatologice din BPOC este suficient de specific, iar consecinţele fiziopatologice ale acestuia determină un tablou caracteristic ce regrupează sindroamele de: disfuncţie ventilatorie (obstructivă sau mixtă - restrictiv şi obstructivă), insuficienţa respiratorie (acută sau cronică), insuficienţa cardiacă. Relaţia dintre modificările morfopatologice şi corolarul lor fiziopatologic deşi evidentă, nu poate fi prezentată ca o cauzalitate lineară de tip "anomalie structurală-disfuncţie". Acest fapt, coroborat cu marile progrese înregistrate în înţelegerea mecanismelor celulare şi moleculare ale bolii, a justificat introducerea conceptului de remodelare tisulară, mai exact de remodelare bronşică şi vasculară pulmonară. Remodelarea miocardică determinată de instalarea cordului pulmonar cronic are similitudini cu remodelarea din alte forme de insuficienţă cardiacă. În general, conceptul de remodelare tisulară se defineşte drept remanierea complexă a unui ţesut plasat într-un anume context patologic, modificările dovedind un grad semnificativ de constanţă şi o relaţie indelebilă dintre structura şi alterarea funcţională a acelui ţesut.

În acest paragraf nu ne vom ocupa decât de modificările de structură pulmonară.

1. Căile aeriene mari prezintă o marcată hiperplazie şi hipertrofie a glandelor submucoase, asociate cu hiperplazia celulelor caliciforme. Aceste modificări sunt responsabile de hipersecreţia bronşică şi de hipervâscozitatea secreţiei bronşice la pacienţii cu BPOC. Alte modificări sunt mai puţin constante şi se referă la hipertrofia moderată a musculaturii netede bronşice şi la atrofia inelelor cartilaginoase traheobronşice responsabile de alterarea proprietăţilor lor mecanice (un anumit grad de traheo-bronhomalacie). La nivelul peretelui căilor mari respiratorii se întâlneşte şi un infiltrat inflamator format din PMN, limfocite şi macrofage. Consecinţele globale ale acestor modificări sunt îngroşarea peretelui bronşic (care devine mai puţin compliant) şi modificarea segmentară a calibrului bronşic asociată cu prezenţa de secreţii abundente şi reologic anormale.

2. Căile mici aeriene sunt sediul leziunilor celor mai caracteristice ale BPOC. Boala poate fi descrisă ca o bronhiolită lent evolutivă de etiologie cel mai adesea tabagică. Modificările sunt caracterizate de înlocuirea epiteliului monostratificat ciliat cu un epiteliu pluristratificat de metaplazie malpighiană, asociată cu o marcată hiperplazie a celulelor caliciforme. Peretele bronhiolar este sediul unui marcat infiltrat inflamator format din PMN, limfocite de tip CD8 activate, de macrofage şi fibroblaste. Un grad variabil de fibroză determină rigidizarea şi distorsiunea peretelui bronşic; acestea, asociate cu prezenţa de secreţii vâscoase, induc obstrucţii parcelare de arbore bronşic. Consecinţa globală a acestor modificări este sindromul obstructiv "de căi mici", evolutiv şi ireversibil.

3. Parenchimul pulmonar este afectat prin leziunea cea mai caracteristică: emfizemul pulmonar. Expresia emfizemului este distrucţia septurilor alveolare asociată cu

dilatarea spaţiilor alveolare distale bronhiolelor terminale, fără o fibrozare marcată a interstiţiului restant. După cum modificările interesează global acinul sau doar o parte a sa, se descriu emfizemul panlobular şi emfizemul centrolobular.

Emfizemul centrolobular este tipul cel mai prevalent întâlnit în BPOC, el fiind esenţialmente legat de tabagism. Leziunile caracteristice emfizematoase se regăsesc în zona centrală acinară fiind legate de bronhiolele respiratorii şi de canalele alveolare. Alveolele adiacente acestor căi mici respiratorii sunt afectate de infiltratul inflamator şi manifestă din plin distrucţii de perete în timp ce alveolele din periferia acinului sunt indemne. Dilatarea structurilor centroacinare determină apariţia de mici bule centroacinare ("centrolobulare").

Emfizemul panlobular afectează global întreaga arie acinară. Dilataţiile de tip bulos vor fi mai ample şi vor interesa mai cu seamă lobii inferiori. Paradigma acestui tip de emfizem este reprezentată de bolnavii cu deficit de alfa-1-antitripsină deşi şi alţi bolnavi cu BPOC pot dezvolta leziuni parcelare de emfizem panlobular. Emfizemul panlobular se regăseşte într-o mică măsură la indivizii vârstnici reprezentând morfopatologia "îmbătrânirii" plămânului. Uneori bolnavii de BPOC pot dezvolta bule voluminoase care au consecinţe fiziopatologice şi terapeutice particulare. Dezvoltarea tomografiei computerizate şi utilizarea unor programe special create permit cuantificarea leziunilor emfizematoase şi, ipso facto, diagnosticarea radiologică obiectivă a BPOC.

4. Vascularizaţia pulmonară prezintă modificări mai cu seamă în sectorul arterial, concretizate de remodelarea vasculară caracteristică arteriopatiei hipoxice pulmonare, substrat al hipertensiunii pulmonare secundare. Descrierea acestor modificări se va face la capitolul dedicat cordului pulmonar cronic.

Patogenie şi remodelarea bronşică în BPOC

Etiologia BPOC este reprezentată de expunerea cronică la agenţi de poluare atmosferică, cel mai adesea reprezentaţi de autopoluarea respiratorie prin fumat. Sursele de poluare nontabagică sunt legate de anumite contexte profesionale ce au fost prezentate mai sus.

Deseori se consideră că expunerea profesională agravează efectele fumatului dacă pacientul este şi fumător.

Fumul de ţigară are o compoziţie extrem de complexă, însumând peste 4000 de substanţe volatile distincte. Contactul frecvent dintre componentele fumului de ţigară şi celulele mucoasei bronşice joacă rolul unor microagresiuni repetitive care determină leziuni celulare ce necesită intervenţia unor mecanisme reparatorii. Se ştie, de asemenea, că anumite substanţe prezente în acest fum induc activarea celulelor din peretele bronşic secretoare de citokine sau mediatori, unele cu efect chimiotactic pozitiv pentru celule proinflamatorii (PMN, limfocite şi macrofage). În mod normal, integritatea citoarhitectonică a peretelui bronşic este asigurată prin integritatea matricei extracelulare. Matricea extracelulară este un edificiu tridimensional ordonat format din 60-70% proteoglicani (larg majoritari în alte ţesuturi), din 25-30% fibre de elastină şi doar 0,5% fibronectină. Atunci când se produce o agresiune, matricea extracelulară suferă o mică degradare proteolitică. Enzimele proteolitice implicate în remanierea matricei sunt: elastaza şi metaloproteinazele. Sursele cele mai importante de elastază sunt PMN şi macrofagele excitate funcţional. Dintre metaloproteinaze cea mai importantă este colagenaza,

capabilă de a degrada proteoglicanii. Integritatea structurală a matricei extracelulare este menţinută graţie unui echilibru dinamic subtil dintre producţia şi degradarea proteolitică a acesteia. Activitatea excesivă a enzimelor proteolitice este controlată inhibitoriu de către un complex de factori circulanţi plasmatici, dar activi la nivelul peretelui bronşic. Cea mai importantă moleculă este alfa-1-antitripsina, dar active sunt şi beta-1-anticolagenaza şi alfa-2-macroglobulina. În cursul proceselor microlezionale şi reparatorii succesive compoziţia în microfibre se alterează prin scăderea proporţiei de fibre de elastină şi producţia excesivă de fibre de colagen, aşezate dezordonat. Aşezarea lor dezordonată induce pierderea proprietăţilor elastice ale parenchimului pulmonar şi fibrozarea progresivă a pereţilor bronşici şi structurilor vasculare.

Una din teoriile patogeniei BPOC consideră că dezechilibrul proteaze-antiproteaze favorizează evoluţia leziunilor specifice de emfizem. Acest fapt a şi fost confirmat de identificarea unei populaţii umane cu deficit congenital genetic determinat de AAT, dar fenomenul cunoscut drept profil homozigotic pentru alelele nonproductive de AAT (Pizz) este extrem de rar (nu mai mult de 1,5 sau 2% dintre pacienţii cu BPOC), ceea ce nu poate satisface explicaţia exclusivă a unei afecţiuni cu prevalenţa BPOC. În plus, acest tip de emfizem este pur panacinar şi apare la vârste tinere (în jur de 40 de ani).

O a doua teorie patogenică a BPOC consideră că leziunile ce determină alterarea peretelui bronşic sunt datorate unui dezechilibru dintre oxidanţii şi antioxidanţii produşi la nivelul peretelui bronşic. Fumul de ţigară conţine numeroşi agenţi oxidanţi, iar PMN şi macrofagele excitate produc la rândul lor molecule oxidante (peroxizi). Această pletoră de molecule oxidante inhibă efectul local al AAT şi favorizează acţiunea locală a proteazelor. Se presupune că agenţii oxidanţi ar putea afecta şi direct matricea extracelulară.

Drept sinteză, actualmente se crede că efectele repetitive locale ale fumului de ţigară induc un efect chimiotactic pozitiv, iar prin molecule de adeziune (VLA-1) sunt reţinute la nivelul peretelui bronşic macrofage activate şi PMN. Acestea la rândul lor induc sosirea de limfocite CD8 activate (CD25) şi conduc la activarea fibroblastelor şi a miofibroblastelor. Acest complex de celule realizează un proces de tip inflamator cronic specific şi substanţial diferit de cel din astmul bronşic în care, pe primul plan, se găsesc eozinofilele şi mediatorii produşi de ele.

În această inflamaţie cronică procesele reparatorii tisulare care implică regenerarea şi înlocuirea celulelor lezate presupun următoarea succesiune de evenimente: 1. activarea macrofagelor; 2. eliberarea de factori de creştere şi de citokine fibrozante; 3. activarea fibroblastelor şi a miofibroblastelor; 4. liza şi sinteza de fibre elastice; 5. creşterea sintezei de fibre de colagen; 6. depunerea de fibre de colagen; 7. remanierea matricei extracelulare; 8. activarea metaloproteinazelor şi a inhibitorilor lor.

Consecinţa remodelării bronşice este reprezentată de îngroşarea marcată a peretelui bronşic. La acelaşi coeficient de constricţie a fibrelor netede bronşice rezistenţa la flux va creşte de 15 ori faţă de bronhia normală. O sumă de alţi factori par să concure şi la o modificare fenotipică a fibrei musculare netede bronşice care devine hiperplazică şi mai veloce. Acest fenomen explică apariţia la unii bolnavi de BPOC a fenomenului de hiperreactivitate bronşică.

Datele prezentate mai sus punctează domeniile cercetării fundamentale din domeniul BPOC întru identificarea unor mijloace terapeutice capabile de a bloca procesele

inflamatorii bronşice din BPOC şi de a găsi metode care să ducă la reversibilitatea leziunilor constituite de remodelare.

Clinica BPOC

Semne şi simptome

Semnele şi simptomele BPOC se instalează progresiv şi trebuie căutate activ în cursul anamnezei şi a examenului fizic. Principalele semne şi simptome întâlnite sunt *tusea cronică productivă* şi *dispneea de efort* (aceasta din urmă fiind cea mai frecventă cauză de prezentare la medic), dar şi *scăderea calităţii vieţii*.

Tusea şi expectoraţia cronică reprezintă un semn aproape nelipsit în tabloul bolii. **Tusea cronică** precede sau este sincronă cu debutul dispneei la 75% dintre pacienţii cu BPOC. **Bronşita cronică**, parte componentă a definiţiei BPOC, este definită drept o tuse zilnică (sau care afectează bolnavul în majoritatea zilelor unei săptămâni) cel puţin trei luni pe an, minim doi ani consecutiv.

Tusea prezintă o prevalenţă mare în rândul populaţiei generale. În schimb, fumătorii se plâng mult mai rar de aceasta, deoarece consideră că a tuşi este "un fapt normal pentru cine fumează". Anamneza trebuie să fie deseori insistentă pentru a identifica vechimea reală şi intensitatea tusei. Frecvent tusea este descrisă ca o tuse matinală, iniţial intermitentă, apoi zilnică. Tusea din AB prezintă episoade de exacerbare paroxistică, deseori nocturne şi la contactul cu un factor declanşator. Aceste elemente pot fi utile pentru diferenţierea celor două entităţi.

Expectoraţia este greu de cuantificat la pacienţii aflaţi în perioada stabilă a bolii, deoarece cea mai mare parte a sputei este înghiţită.

Sputa obişnuită (din afara exacerbărilor) este albicioasă şi aderentă (caracter mucos). În perioadele de exacerbare a BPOC volumul sputei creşte, iar caracterul ei devine purulent (semn al numărului mare de PMN alterate)[2].

BPOC se asociază deseori cu alte boli, dintre care cea mai redutabilă este cancerul bronhopulmonar. Orice schimbare de caracter al tusei sau apariţia de spute hemoptoice trebuie să ducă la recomandarea efectuării unei radiografii toraco-pulmonare standard, iar în caz de persistenţă a sputelor hemoptoice este indicată o fibrobronhoscopie. Există chiar opinia îndreptăţită că atunci când un fumător suspect de BPOC se află la primul control medical pentru tuse sau dispnee să se efectueze o radiografie toracică. Relatarea unei expectoraţii cronice, zilnice şi purulente reflectă în 80% din cazuri prezenţa unor bronşiectazii.

Dispneea este simptomul cel mai caracteristic pentru pacienţii cu BPOC. Atunci când ea este manifestă se asociază cu disfuncţia ventilatorie obstructivă ce defineşte boala. Apariţia ei se asociază cu un prognostic mai prost şi cu o incapacitate mai mare.

Dispneea se defineşte drept senzaţia de efort respirator crescut sau disproporţionat. Iniţial dispneea este de efort, cu caracter lent progresiv până când, într-un târziu devine dispnee de repaus. Caracterul lent progresiv face dificilă autoevaluarea intensităţii sale în timp de către pacient. Majoritatea prezintă dispnee de efort cu mult timp înainte de a solicita un consult medical, iar de cele mai multe ori, pacientul asociază nejustificat debutul dispneei cu un eveniment acut (o exacerbare). Astfel, în cadrul anamnezei sunt necesare întrebări ajutătoare care să ofere bolnavului repere de timp şi de severitate. Utilizarea musculaturii accesorii, vizibilă la inspecţia pacientului, apare ceva mai tardiv în evoluţia dispneei.

Există mai multe unelte clinice dezvoltate pentru a obiectiva şi a cuantifica dispneea. În cele ce urmează le citãm pe cele ce au fost înglobate ca element de evaluare şi stadializare în Ghidul GOLD.

***COPDAssessmentTest (CAT)* este un chestionar ce cuprinde 8 afirmaţii pe care pacientul le notează cu un scor de la 0 la 5 puncte, în funcţie de aprecierea subiectivă a simptomatologiei, fiind folositor la monitorizarea impactului bolii asupra pacientului. Scorul maxim este astfel de 40, acesta reprezentând o simptomatologie foarte severă. Un scor de 10 este considerat semnificativ în Ghidul GOLD.**

***Scara Modified Medical Research Council (mMRC)* îşi propune să cuantifice dispneea pacientului într-un mod obiectiv referitor la nivelul de efort pe care acesta poate să îl efectueze. Dispneea este evaluată printr-un scor de la 0 la 5 puncte, un scor mai înalt însemnând o severitate mai mare. Un scor de 2 este considerat semnificativ în Ghidul GOLD.**

Ambele chestionare sunt disponibile în limba română şi servesc, împreună cu evaluarea obiectivă spirometrică la încadrarea pacientului într-o grupă ce dictează şi atitudinea terapeutică.

Scara Borg, spre deosebire de CAT şi mMRC cuantifică dispneea după un efort imediat (de exemplu în cadrul unui test de mers de 6 minute); bolnavul îşi apreciază dispneea după un scor de la 0 (fără dispnee) - la 10 (dispnee extrem de severă).

Dispneea se poate agrava brusc fie în contextul unei exacerbări a BPOC, fie dacă se asociază o altă boală: insuficienţă cardiacă stângă, pneumonie, trombembolism pulmonar, pneumotorax etc. Evaluarea pacientului trebuie să fie atentă pentru a nu rata diagnosticul corect.

Atunci când VEMS scade <30% din valoarea prezisă dispneea se manifestă la eforturi minime. Pentru alte valori ale VEMS intensitatea ei este percepută de către pacient cu variaţii, ceea ce face ca el să afirme "zile bune" şi "zile rele".

Uneori bolnavii de BPOC se plâng de respiraţie zgomotoasă, unii evocând chiar şuierături (wheezing). Această relatare poate pune problema diagnosticului diferenţial cu astmul sau cu alte entităţi: cornaj laringotraheal, pseudowheezing laringian emoţional etc. Dacă se insistă, anamneza poate obţine distincţia de către pacient între şuierătură şi respiraţie zgomotoasă cu "hârâială", mai caracteristică pentru BPOC.

Nu în ultimul rând, anamneza activ condusă poate evidenţia simptome ale sindromului de apnee în somn (SAS). Semnele generale ale SAS pot fi prezente: somnolenţă diurnă, senzaţie de somn neodihnitor, tulburări de concentrare intelectuală sau de memorie. Mai ales bolnavii obezi prezintă sforăit nocturn intens, iar aparţinătorii relevă episoadele de oprire a respiraţiei (apnee). Pentru cuantificarea somnolenţei diurne se foloseşte chestionarul Epworth şi variantele sale.

Examenul fizic

Examenul fizic al pacientului cu BPOC are sensibilitate şi specificitate reduse.

Inspecţia nu este semnificativă decât la bolnavii în stadii avansate de boală. Pacientul este obez sau dimpotrivă hipoponderal, cu o slăbire importantă în ultimele 6-12 luni. Pacienţii pot apărea cianotici, cu dispnee de repaus, adoptând "poziţia de luptă",

şezândă cu membrele superioare sprijinite pe pat sau pe un plan tare anterior (spetează de scaun sau masă). Pacientul poate fi polipneic şi cu dificultăţi de a vorbi cursiv pentru a-şi menaja volumul curent, care chiar în repaus se face cu prea puţine rezerve ventilatorii.

Respiraţia cu buzele pensate este evocatoare pentru o obstrucţie bronşică importantă. Adevărat auto-PEEP, creşterea presiunii expiratorii prin pensarea buzelor împiedică colabarea expiratorie a bronhiilor mici, uşurând senzaţia subiectivă de dispnee expiratorie. Aspectul toracelui „în butoi" decurge din mărirea diametrului anteroposterior şi orizontalizarea coastelor, secundare hiperinflaţiei pulmonare.

Modificările inspiratorii sunt reprezentate de utilizarea musculaturii respiratorii accesorii evidentă la nivelul gâtului (contracţia scalenilor şi a sternocleidomastoidienilor). Toracele are mişcări sugestive în inspir: partea superioară are o mişcare înainte şi în sus, iar partea inferioară îşi scade diametrul transversal (semnul Hoover). În inspir se poate constata şi tirajul costal (contracţia activă a muşchilor intercostali şi aspiraţia peretelui prin presiunea negativă inspiratorie importantă) precum şi depresia spaţiilor supraclaviculare şi suprasternal.

Modificările expiratorii se evidenţiază prin utilizarea musculaturii abdominale la expir, acesta fiind prelungit.

Percuţia decelează hipersonoritate pulmonară difuză şi diminuarea excursiilor hemidiafragmelor (manevra Hirtz) secundară hiperinflaţiei pulmonare. **Auscultatoriu** se evidenţiază un murmur vezicular difuz diminuat, cu expir prelungit şi cu supraadăugare de raluri bronşice ronflante şi uneori sibilante.

Împărţirea BPOC în cele două forme clinice clasice („blue-bloater"– cu predominanţa bronşitei şi „pink-puffer" cu predominanţa emfizemului) este uneori greu de aplicat în practica clinică, întrucât fiecare caz de BPOC este o combinaţie în grade variabile de emfizem şi bronşită.

Semnele fizice de severitate sunt: utilizarea intensă a muşchilor accesori, frecvenţa respiratorie peste 25/minut, alura ventriculară peste 110/minut, semne de oboseală musculară (depresia paradoxală a abdomenului în inspir), flapping tremor ca semn de encefalopatie hipercapnică şi alterarea conştienţei (somnolenţă sau comă grad I-II).

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial

Diagnosticul BPOC presupune trei etape: suspiciunea, confirmarea şi diagnosticul diferenţial.

Suspiciunea de diagnostic se emite la pacienţii care relatează asocierea clinică de tuse, expectoraţie şi dispnee cronică într-un context etiologic sugestiv: cel mai adesea tabagism de minim 20 pachete/an sau expunere profesională la noxe respiratorii de minim 10-15 ani. Tusea este intermitentă sau zilnică, rareori nocturnă, dispneea este persistentă şi progresivă, cu agravare la efort şi la infecţii respiratorii.

Confirmarea se face prin efectuarea spirometriei/pneumotahogramei. Pentru diagnostic se foloseşte raportul VEMS/CVF <0,7 înregistrat după administrarea unui bronhodilatator (în practică: la 15 minute după administrarea corectă a 4 puff-uri de Ventolin).

Diagnosticul diferenţial se face cu alte boli cronice inductoare de tuse, expectoraţie şi dispnee.

Aceste boli sunt:
– astmul bronşic (există un fond de atopie, dispneea prezintă exacerbări paroxistice cu reversibilitate mai rapidă, crizele sunt deseori nocturne, există reversibilitate la betamimetice sau la corticosteroizi);
– bronşiectaziile (pe primul plan al tabloului clinic se află bronhoreea cronică predominant purulentă);
– sindromul posttuberculos;
– bisinoza (specific legată de expunerea la scame de bumbac);
– mucoviscidoza (în variantele clinice incomplete în care predomină manifestările respiratorii).

Investigații paraclinice și evaluarea severității

Pacienţii suspecţi de a suferi de BPOC trebuie explorați paraclinic pentru a confirma diagnosticul şi pentru a evalua gradul severității, implicit prognosticul şi rata de progresie a bolii. Investigaţiile sunt necesare atât în evaluarea bolnavilor din perioada de stabilitate clinică, cât şi în perioadele de exacerbare a BPOC. Mijloacele de explorare sunt: explorările funcţionale respiratorii (EFR), radiologia, gazele sanguine. Alte explorări paraclinice sunt necesare doar în condiţii speciale.

1. Explorările funcţionale respiratorii sunt reprezentate de *spirometrie*, la care se poate adăuga *pletismografia corporeală* şi/sau *factorul de transfer al monoxidului de carbon*.

Spirometria se practică actualmente de cele mai multe ori sub forma de pneumotahogramă (curbă Flux/Volum). VEMS reprezintă cel mai utilizat parametru de identificare a sindromului obstructiv. De remarcat faptul că reproductibilitatea şi sensibilitatea acestui indice nu sunt perfecte şi că el este un indice integrativ, depinzând de înţelegerea şi cooperarea pacientului, de starea muşchilor săi respiratori şi de elasticitatea parenchimului pulmonar şi a peretelui său toracic. Alte modificări ale curbei F/V sunt scăderea CV şi a raportului VEMS/CV (indicele Tiffeneau). Dacă se constată o disfuncţie obstructivă, este obligatorie evaluarea reversibilităţii la un beta-2-mimetic cu efect rapid. Această practică trebuie luată în considerare în primul rând pentru diagnosticul diferenţial cu astmul bronşic.

Testele trebuie interpretate cu prudenţă, iar datele actuale atrag atenţia că există şi pacienţi care suferă de BPOC care pot avea un grad semnificativ de reversibilitate (o creştere a VEMS cu cel puţin 12% din valoarea teoretică sau cu 15% din valoarea de bază şi care să reprezinte în volum absolut - minim 200 de ml). În consecinţă, noile ghiduri GOLD subliniază necesarul ca diagnosticul de BPOC să fie stabilit doar în cazul în care disfuncţia ventilatorie obstructivă persistă şi după administrarea de bronhodilatator.

Studiile actuale infirmă ipoteza că reversibilitatea la beta-2-mimetice cu efect rapid conform criteriilor sus-menţionate ar prezice un răspuns mai bun la terapia cu bronhodilatatoare.

În stadiile incipiente ale bolii disfuncţia obstructivă este prezentă doar la valori mici ale debitului pulmonar: sunt alterate debitele instantanee MEF25-75, MEF50. Aceasta reprezintă disfuncţia obstructivă de "căi mici", VEMS fiind normală.

Pletismografia corporeală sau metoda de diluţie a heliului pot măsura volumul rezidual (VR) şi capacitatea pulmonară totală (CPT), obiectivând sindromul de hiperinflaţie pulmonară.

Difuziunea monoxidului de carbon (CO) evaluează atingerea interstiţială funcţională datorată emfizemului. TLco precum şi constanta de transfer Kco pot fi scăzute.

Diagnosticul BPOC necesită evaluare spirometrică, deoarece definiţia bolii implică prezenţa disfuncţiei obstructive.

Astfel, diagnosticul este precizat prin punerea în evidenţă a unui raport VEMS/CVF postbronhodilataţie mai mic de 70% din prezis, deci a unei obstrucţii la flux care nu este reversibilă. Până la emiterea ghidului GOLD din 2012, gradul acestei disfuncţii definea şi severitatea bolii. Actual, se foloseşte un scor combinat de evaluare a riscului. Urmărirea în timp a valorilor VEMS indică viteza de deteriorare funcţională a bolnavului, ceea ce reprezintă ipso facto un element de prognostic.

2. Gazele sanguine indică prezenţa sau absenţa insuficienţei respiratorii cronice (IRC). O hipoxemie arterială de repaus indică prezenţa IRC care, într-o primă fază, este normocapnică, iar într-o fază secundă sau în cursul exacerbărilor este hipercapnică. Prelevarea de sânge arterial este recomandată la pacienţii care prezintă BPOC moderat şi sever şi cei care au o saturaţie a hemoglobinei ≤92% în aer ambiant, repaus. Evaluarea echilibrului acido-bazic poate evidenţia acidoză respiratorie compensată sau decompensată. Gazometria este obligatorie când se pune problema unei oxigenoterapii la domiciliu. Corectarea hipoxiei prin administrarea de oxigen cu debit crescut (peste 4 litri/min) poate conduce la deprimarea centrilor respiratori, conducând la hipoventilaţie şi acumularea dioxidului de carbon.

3. Radiografia toracică este în general săracă în modificări. Se poate decela aspectul de hiperinflaţie cu: diafragme jos situate şi aplatizate, spaţiu retrosternal crescut, desen pulmonar accentuat (prezenţa lui în treimea periferică a câmpului pulmonar), o hipertransparenţă pulmonară difuză. Uneori hilurile pulmonare sunt mărite prin componenta vasculară sau parenchimul pulmonar are aspect "murdar". La unii bolnavi se pot detecta bule de emfizem. Amploarea bulelor poate fi obiectivată prin CT, ceea ce reprezintă singura indicaţie specială a CT în BPOC. CT permite şi obiectivarea şi cuantificarea modificărilor emfizematoase. Emfizemul centrolobular determină un aspect neomogen de zone hiperclare, avasculare care, spre deosebire de bule, nu au o delimitare evidentă (dată de un perete); emfizemul panlobular este caracterizat printr-o distrucţie omogenă a parenhimului pulmonar. Se caută o corelare cât mai bună cu funcţia respiratorie.

Este de recomandat a se efectua la diagnosticarea unui BPOC o radiografie pulmonară standard deoarece aceşti bolnavi prezintă un risc crescut de cancer bronho-pulmonar, iar radiografia poate contribui la un diagnostic precoce al tumorii la aceşti bolnavi. Radiologia permite şi diagnosticarea altor afecţiuni care se pot ascunde în spatele unor pacienţi cu tablou clinic de BPOC stabil sau exacerbat: pneumonii, pneumotorax, insuficienţe cardiace, infarcte pulmonare etc.

Strategia explorării paraclinice impune drept investigaţii de rutină: pneumotahograma pentru identificarea valorilor VEMS, CV şi MEF25-75, MEF50, răspunsul la bronhodilatatoare, radiografia toracică şi eventual DLco. În forme moderate/severe trebuie adăugate: gazometria arterială, ECG, hemograma (eventuala poliglobulie), pletismografia

corporeală sau tehnica de diluţie a heliului pentru determinarea volumelor pulmonare. La pacienţi tineri cu emfizem sever se poate determina valoarea alfa-1-antitripsinei serice (AAT valori normale: 150-350 mg/dl). Pacienţii care prezintă suspiciune de AB pot fi evaluaţi cu test de provocare nespecifică (histamină sau metacolină) pentru obiectivarea hiperreactivităţii bronşice sau cu monitorizarea PEF-ului. Dacă pacientul este obez şi sforăie noaptea, sau are alte elemente clinice sugerând SAS, se poate indica o polisomnografie.

Investigaţiile hemodinamice pulmonare sunt necesare dacă se suspectează hipertensiune arterială pulmonară şi cord pulmonar cronic. Ecocardiografia a devenit o investigaţie rutinieră. Cateterismul cardiac poate fi o explorare de excepţie la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (HTP) severă la care se planifică o intervenţie toracică importantă: chirurgie de rezecţie a bulelor de emfizem sau transplant pulmonar.

Clasificarea clinică (după criteriile ATS) identifică următoarele forme în funcţie de VEMS: uşoară (<50%), moderată (35-50%), severă (<35%). Urmărirea anuală a VEMS poate identifica bolnavii cu scădere accelerată a funcţiei respiratorii (>65-70 ml/an) ceea ce reprezintă un factor de alertă.

Prognosticul poate fi evaluat în funcţie de severitatea disfuncţiei obstructive a bolnavului de BPOC:

- vârsta sub 60 de ani şi VEMS >50%: supravieţuire la 5 ani 90%,
- vârstă peste 60 ani şi VEMS <50% supravieţuire la 5 ani 75%, declin accelerat al VEMS: supravieţuire la 10 ani 30%,
- VEMS <750 ml mortalitate la 1 an 30% şi la 10 ani 95%.

Tratamentul BPOC

BPOC este o suferinţă cronică cu evoluţie naturală îndelungată grevată de exacerbări a căror frecvenţă şi severitate modulează progresia bolii.

Pacienţii cu BPOC sunt urmăriţi în special în serviciile de pneumologie şi medicină internă, în conlucrare directă cu medicul de familie. Alte specialităţi pot fi implicate pentru evaluarea complicaţiilor sau comorbidităţilor.

Principalele aspecte de avut în vedere sunt:

1. Evaluarea iniţială
2. Investigaţiile în perioada stabilă şi explorările suplimentare
3. Supravegherea pe termen lung
4. Profilaxia primară şi secundară
5. Tratamentul farmacologic
6. Tratamentul nonfarmacologic (oxigenoterapia cronică, ventilaţia noninvazivă şi reabilitarea respiratorie)
7. Exacerbarea BPOC

1. Evaluarea iniţială

Diagnosticul pozitiv al BPOC include o *evaluare clinică* amănunţită (anamneza, examen clinic) şi confirmare prin *spirometrie* (disfuncţie ventilatorie obstructivă ireversibilă sau puţin reversibilă). *Anamneza* trebuie să identifice bine simptomele (dispnee, tuse, expectoraţie etc.), istoricul de exacerbări (frecvenţă, severitate, indicaţie de anti-

bioterapie/corticoterapie sistemică) şi elementul etiologic (fumat, context profesional, poluare) elemente importante în decizia terapeutică.

Impactul BPOC la nivel individual, conform actualei clasificări GOLD (Global Initiative in Obstructive lung disease) presupune evaluarea combinată a severităţii obstrucţiei, simptomelor şi frecvenţa exacerbărilor.

1) Severitatea obstrucţiei ventilatorii este estimată în funcţie de valoarea VEMS (exprimată ca procent faţă de valoarea teoretică) post bronhodilatator (condiţie generală VEMS/CVF <70%):

Stadiul 1 (uşor): VEMS >80%

Stadiul 2 (moderat): VEMS 50-80%

Stadiul 3 (sever): VEMS 30-50%

Stadiul 4 (foarte sever): VEMS <30%.

2) Prezenţa sau absenţa simptomelor evaluate prin scala de dispnee MMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – 5 grade de severitate: 0 – dispnee la eforturi mari; 4 – dispnee la eforturi minime) sau chestionarul CAT (COPD Assessment Test – 8 întrebări referitoare la simptome, fiecare punctate între 0-5 în funcţie de intensitate). Astfel, simptomele sunt considerate semnificative pentru MMRC >2 şi CAT >10.

3) Exacerbările sunt considerate frecvente când sunt mai multe de 2/an.

Astfel, actuala clasificare GOLD prevede existenţa a 4 grupe de risc:

Grup A - risc scăzut, simptome reduse: Stadiul I sau II de obstrucţie după VEMS şi/sau 0-1 exacerbări pe an; CAT <10 sau MMRC 0 sau 1.

Grup B - risc scăzut, simptome semnificative: Stadiul I sau II de obstrucţie după VEMS şi/sau 0-1 exacerbări pe an; CAT ≥10 sau MMRC ≥2.

Grup C - risc crescut, simptome reduse: Stadiul III sau IV de obstrucţie după VEMS şi/sau ≥2 exacerbări pe an; CAT <10 sau MMRC 0 sau 1.

Grup D - risc crescut, simptome semnificative: Stadiul III sau IV de obstrucţie după VEMS şi/sau ≥2 exacerbări pe an; CAT ≥10 sau MMRC ≥2.

Pentru fiecare caz în parte încadrarea în unul din cele patru grupuri va ţine cont de parametru cu valoarea cu gravitatea maximă (exemplu: un pacient cu VEMS 60% corespunzător stadiului 2, prezenţa de 3 exacerbări/an şi MMRC 1 va fi încadrat în grupul C).

Evaluarea comorbidităţilor este obligatorie la luarea în evidenţă a bolnavului. Cele mai importante sunt cele *cardiovasculare* (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică cronică), *digestive* (ulcer duodenal, hepatopatii cronice), *sindromul de apnee în somn, metabolice* (obezitate, diabet zaharat, dislipidemii), *tumori maligne* (risc înalt mai ales pentru cancer bronhopulmonar).

2. Investigaţiile în perioada stabilă şi explorările suplimentare

Explorarea de bază la luarea în evidenţă din perioada stabilă:

– *Examenul clinic*

– *Spirometrie cu test bronho-dilatator cu beta-mimetic de scurtă durată*

– *Radiografia toracică standard*

– *Evaluare comorbidităţii cardiovasculare*

Explorări alternative, la indicaţia pneumologului:

– În caz de BPOC mediu/sever (VEMS <50%) se vor efectua: *gazele sanguine* (evaluarea hipoxemiei şi/sau hipercapniei), *hemograma* (eventuala poliglobulie), *ecocardiografie* (evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare).
– La un pacient tânăr (sub 40 de ani) sau nonfumător se vor efectua: *dozarea alfa-1-antitripsinei plasmatice, un test al sudorii* (forme eliptice clinic de mucoviscidoză) şi *tomografie computerizată* (pentru evidenţierea de bronşiectazii sau de patologii interstiţiale).
– *Fibrobronhoscopia* se face cu următoarele indicaţii: hemoptizie, anomalii radiologice (mai ales hiluri asimetrice), pneumonii repetitive.
– În caz de hipertensiune arterială pulmonară semnificativă se vor suspiciona: SAS (se va efectua polisomnografie) sau trombembolismul pulmonar (tomografie computerizată cu contrast).

3. Supravegherea pe termen lung

– *Controlul clinic de rutină* se va efectua la interval de 6 luni. Cu această ocazie se vor evalua: sevrajul tabagic, adecvarea tratamentului şi aderenţa la tratament, gazele sanguine (cel puţin SaO_2).
– *Spirometria* şi *ECG* se vor efectua la 12 luni, pentru a evalua progresia deteriorării VEMS sau apariţia unor modificări cardiace.
– Se va evalua oportunitatea reabilitării respiratorii.

4. Profilaxia primară şi secundară

Profilaxia primară:

– *Combaterea tabagismului.* Profilaxia primară se referă la acele măsuri sortite să elimine factorii etiologici ai BPOC. Combaterea fumatului (a autopoluării cu fumul ţigaretelor) este cea mai importantă măsură. Combaterea tabagismului reprezintă singura măsură susceptibilă de a diminua prevalenţa populaţională a BPOC. Vârstele asupra cărora trebuie să se exercite cea mai mare presiune în lupta antitabagică sunt adolescenţa (perioadă în care debutează de cele mai multe ori fumatul) şi perioada de 40-45 de ani, când de cele mai multe ori se instalează insidios BPOC.
– *Expunerea profesională.* Anumite locuri de muncă cu poluare atmosferică importantă pot contribui activ la instalarea unei BPOC. Atunci când contextul profesional este sugestiv, iar forma de boală pare cu potenţial evolutiv important, se poate recomanda schimbarea profesiunii sau a locului de muncă. Aceste persoane trebuie avertizate în mod activ şi repetat asupra riscului suplimentar al fumatului.

Profilaxia secundară:

– *Sevrajul fumatului* reprezintă la ora actuală singurul mijloc prin care se poate încetini deteriorarea VEMS, odată ce s-a diagnosticat un bolnav cu BPOC. După 1-2 ani de la abandonul fumatului, rata de scădere a VEMS devine comparabilă cu aceea a unui nefumător la mulţi dintre pacienţi. Diversele metode moderne de sevraj au crescut mult eficienţa sevrajului, faţă de tentativele spontane de abandon ale fumatului. Cele mai bune cifre vorbesc de 45% rată de succes, atunci când se asociază psihoterapie şi vareniclina, faţă de numai 9% la tentativele spontane. Alternative terapeutice sunt substituenţii de nicotină şi bupropion.

– *Antibioticoterapia* corect administrată cu ocazia episoadelor de exacerbare poate proteja pacienţii cu BPOC de degradarea suplimentară a VEMS. Administrarea profilactică a antibioticelor nu are valoare terapeutică şi poate reprezenta un mod de selectare a unor tulpini bacteriene cu grade înalte de rezistenţă la antibiotice.

– *Vaccinarea antipneumococică* este recomandată pentru pacienţii peste 65 de ani sau mai tineri, dar cu comorbidităţi severe în special cardiovasculare.

– *Vaccinarea antigripală anuală* este recomandată în special la pacienţii vârstnici şi cu forme severe de BPOC.

5. Tratamentul farmacologic

Medicamentele folosite în tratamentul BPOC sunt: *bronhodilatatoarele, corticosteroizii* şi *alte medicaţii* (fluidifiante, antioxidante).

Bronhodilatatoarele

Bronhodilatatoarele reprezintă terapia de bază în BPOC şi sunt de 3 tipuri:

– betamimetice (cu durată scurtă sau cu durată lungă de acţiune);

– anticolinergice (cu durata scurtă sau lungă de acţiune);

– teofiline retard.

S-a dovedit că pacienţii, care primesc medicaţie bronho-dilatatoare, sunt ameliorati clinic în ceea ce priveşte dispneea şi toleranţa la efort, chiar dacă parametrii funcţionali nu sunt ameliorati la testul cu betamimetice sau VEMS nu se ameliorează pe parcursul tratamentului mai îndelungat. Acest efect este pus pe seama reducerii distensiei pulmonare, datorate unei mai bune eliminări a aerului captiv în teritoriile alveolare destinse ("air trapping").

Betamimeticele îşi bazează efectul pe *stimularea beta-receptorilor de la nivelul arborelui traheobronşic*. Aceştia sunt de tip beta 2; din această cauză, moleculele moderne cu o înaltă selectivitate au efecte minime de tip beta 1 (cardiovasculare). Receptorii beta 2 sunt conectaţi la adenilciclaza submembranară din celulele musculare netede, care determină creşterea nivelului intracitoplasmatic de AMPc şi scăderea Ca^{++} disponibil şi consecutiv relaxare a contracţiei. Toate moleculele disponibile, dar mai cu seamă cele de scurtă durată, determină retroinhibiţie a sintezei de betareceptori, cu scăderea efectului biologic la administrări repetate (tahifilaxie), dar acest efect este corectibil prin administrarea concomitentă de corticosteroizi.

Betamimeticele cu durată scurtă de acţiune (BADSA), reprezentate de *salbutamol, fenoterol* şi *terbutalină,* sunt recomandate a fi *administrate* în tratament *inhalator* (MDI) la nevoie, ori de câte ori pacientul resimte dispneea agravată sau profilactic, înainte de a efectua un efort fizic. Efectul lor se instalează rapid, în 2-5 minute de la administrare. Numărul de pufuri administrate zilnic devine un indicator indirect al stării clinice a pacientului. La doze uzuale, sub formă inhalatorie (6-8 pufuri pe zi), efectele secundare sunt mici. La prescriere per os apar tahicardia şi tremorul extremităţilor, ceea ce limitează indicaţiile acestei căi de administrare. Ele pot fi administrate sub formă de *nebulizare* (2,5-5 mg), în decurs de 15 minute, metodă rezervată cazurilor cu insuficienţă respiratorie severă. Chiar şi la doze mari, efectele secundare sunt mici (tahicardie sinusală sau tremor discret de extremităţi, hipopotasemie). Pacientul trebuie instruit asupra tehnicii de administrare a MDI şi, dacă are probleme de coordonare a mişcărilor, trebuie prescrisă o cameră de expansiune (Spacer).

Betamimeticele cu durată lungă de acţiune (BADLA) sunt reprezentate de *salmeterol, formoterol şi mai nou indacaterol.* Durata mare şi stabilitatea acţiunii, ca şi puţinele efecte secundare, le-au impus drept o adevărată medicaţie de fond la pacienţii cu BPOC. Salmeterolul şi formoterolul se administrează de două ori pe zi la ore fixe, indacaterolul se administrează în doză unică zilnică având un efect bronhodilatator superior. Efectul formoterolului se instalează rapid (3-5 minute) putând fi astfel administrat şi la nevoie, în loc de BADSA[3].

Tratamentele cronice cu BADLA au indus o scădere semnificativă a numărului de exacerbări, ceea ce justifică atribuirea şi a altor efecte biologice observate in vitro. Aceste efecte sunt: stimularea transportului mucociliar, citoprotecţia mucoasei bronşice, activitate anti-neutrofilică şi limitarea remodelării bronşice. Fenomenul de tahifilaxie este mai puţin exprimat în cazul pacienţilor cu BPOC. Asocierea de bronhodilatatoare anticolinergice poate creşte efectul clinic al tratamentului la pacienţii cu BPOC sever[4].

Anticolinergicele *(bromura de ipratropium şi tio-tropium)* reprezintă o medicaţie extrem de utilă pentru bolnavii de BPOC. Efectul lor se bazează pe *blocarea receptorilor muscarinici* (M1, M2, M3) de la nivelul terminaţiilor nervoase parasimpatice colinergice din bronhii, care reprezintă principalul sistem nervos bronhoconstrictor.

Ipratropium se recomandă a fi luat la intervale fixe la 6 sau la 8 ore (6-8 pufuri pe zi). Introducerea unor anticolinergice inhalatorii cu durată lungă de acţiune (tiotropium) a crescut substanţial interesul pentru această clasă de bronhodilatatoare.

Tiotropium are avantajul unei administrări unice zilnice, efectele favorabile fiind funcţionale, de ameliorare a calităţii vieţii şi de reducere a ratei exacerbărilor, ceea ce îi conferă o indicaţie de primă mână în tratamentul BPOC. Efectele secundare sunt practic neglijabile, nefiind dovedite efecte adverse la administrare corectă în adenomul de prostată sau în glaucom (doar dacă se administrează incidental ipratropium în ochi)[5].

Teofilina are *mecanisme de acţiune insuficient cunoscute.* Efectele certe sunt de *bronhodilataţie,* dar amplitudinea acestui efect este inferioară celui oferit de simpaticomimetice şi de anticolinergice. Din această cauză, teofilina tinde să fie o indicaţie de terapie asociativă, de intenţie secundară pentru pacienţii severi, recomandată în tratamentul BPOC numai în formele retard. Indicaţia teofilinei este la acele forme, care au simptomatologie nocturnă persistentă, cu insuficienţă respiratorie importantă sau cu SAS. Efectele secundare mai importante, ca şi securitatea terapeutică mai mică, impun precauţii de folosire.

Efectele secundare cele mai comune sunt insomnia, tahicardia sinusală şi aritmiile, nervozitatea şi tremorul extremităţilor. Deoarece tratamentul este de lungă durată, este recomandabil a se face dozarea nivelului plasmatic la debutul administrării, ştiindu-se că profilul de metabolizare hepatică este remarcabil de stabil pe toată durata vieţii individului.

Doza este de 10 mg/kg/zi cu doză totală maximă de 600 mg/zi. Oferta actuală de forme cu priză zilnică unică sau de două ori pe zi conferă teofilinei retard o complianţă foarte înaltă din partea bolnavilor.

Schemă maximă de tratament bronhodilatator, la un pacient cu BPOC grav: anticolinergic + beta mimetic cu durată lungă de acţiune + teofilină retard.

Corticosteroizii

Inflamaţia cronică din BPOC este de natură semnificativ diferită de aceea din astmul bronşic. Profilul celular şi citokinic diferit face ca eficienţa corticoterapiei din BPOC să fie mult inferioară celei din astm.

Corticosteroizii inhalatori (CSI) pot fi administraţi în perioada stabilă, în asociere cu terapia bronhodilatatoare, fiind recomandaţi la pacienţii cu obstrucţie semnificativă (VEMS <50%, Stadiile 3 şi 4) şi exacerbări frecvente (≥2/an).

Efectul tratamentului de lungă durată cu CSI a fost evaluat prin mai multe protocoale de referinţă, efectuate în ultimii ani. Ele au demonstrat că CSI nu influenţează semnificativ rata de degradare anuală a VEMS, indiferent de vârstă sau de stadiul de severitate a bolii. S-a observat în schimb reducerea ratei exacerbărilor şi o ameliorare a calităţii vieţii acestor bolnavi[6].

Tratamentul asociativ *CSI+BADLA* reprezintă o opţiune terapeutică frecventă în BPOC. Sub forma asocierii *fluticazonă + salmeterol* sau *budesonid + formoterol,* această ofertă terapeutică a semnificat ameliorarea tuturor parametrilor de evaluare utilizaţi: VEMS, calitatea vieţii, numărul de ore de somn şi calitatea somnului, numărul şi severitatea exacerbărilor. Efectul excelent terapeutic se bazează pe potenţarea reciprocă a efectelor CSI şi BADLA la nivel molecular (translocaţie nucleară sporită a complexelor CS/GR, derepresie a sintezei de betareceptori şi blocare a sintezei de citokine proinflamatorii). Medicaţia se dovedeşte sigură, fără efecte secundare semnificative.

Datele actuale argumentează pentru *eficienţa posologiei înalte:* 50 mcg salmeterol + 500 mcg fluticazonă sau 9 mcg formoterol + 320 mcg budesonid, de 2 ori pe zi. Studiul Torch (2007) arată şi o tendinţă de scădere a mortalităţii de toate cauzele la pacienţii cu BPOC trataţi cu terapie asociativă[3].

Inhibitorii de fosfodiesteraza 4

Roflumilastul, reprezentantul acestei noi clase terapeutice de inhibitori de fosfodiesteraza 4 (IPDE4), are ca principală acţiune reducerea inflamaţiei prin inhibarea degradării intracelulare a AMPc. Se administrează în priză unică zilnică, întotdeauna asociat unui bronhodilatator cu durată lungă de acţiune, reducând frecvenţa exacerbărilor moderate sau severe, la pacienţii cu BPOC sever sau foarte sever, tuse productivă şi fenotip exacerbator[7].

Terapia maximă de fond care se poate oferi azi bolnavilor cu forme grave de BPOC (grupurile C şi D) se poate reformula astfel: *CSI + BADLA, anticolinergic de lungă durată, teofilină retard* sau *roflumilast* şi la nevoie *BADSA.*

Alte medicaţii

Medicaţia mucolitică şi antioxidantă (erdosteina, N-acetil cisteina – ACC, ambroxol şi fensipirid) a fost evaluată în mai multe studii clinice. Deşi o mică parte din pacienţii cu spută vâscoasă pot fi ameliorati clinic, beneficiul global este modest, nefiind actualmente recomandate pe scară largă în terapia BPOC.

Vaccinarea antipneumococică este recomandată pentru pacienţii peste 65 ani sau mai tineri, dar cu comorbidităţi severe în special cardiovasculare.

Vaccinarea antigripală anuală este recomandată în special la pacienţii vârstnici şi cu forme severe de BPOC.

Antibioticoterapia pe termen lung sau în cure scurte "profilactice" nu este dovedită ca utilitate. Ea comportă riscul selecţionării de tulpini patogene microbiene antibioticorezistente.

Inhibitorii tusei sunt contraindicaţi în orice circumstanţă clinică la bolnavii de BPOC.

Tratamentul adecvat în funcţie de grupul de risc în BPOC[1]

- **Grupul A:**
  - prima opţiune: BADSA sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune
  - alternative: anticolinergic cu durată lungă sau BADLA sau combinaţie BADSA cu anticolinergic cu durată scurtă de acţiune
  - altă opţiune: teofilina
- **Grupul B:**
  - prima opţiune: anticolinergic cu durată lungă sau BADLA
  - alternative: anticolinergic cu durată lungă şi BADLA
  - altă opţiune: BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune; teofilina
- **Grupul C**
  - prima opţiune: asociere CSI + BADLA sau anticolinergic cu durată lungă
  - alternative: anticolinergic cu durată lungă + BADLA; anticolinergic cu durată lungă sau BADLA + IPDE4
  - altă opţiune: BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune; teofilina
- **Grupul D:**
  - prima opţiune: asociere CSI + BADLA sau anticolinergic cu durată lungă
  - alternative: CSI + BADLA + anticolinergic cu durată lungă; CSI + BADLA + IPDE4; anticolinergic cu durată lungă + BADLA; anticolinergic cu durată lungă + IPDE4
  - altă opţiune: mucolitice; teofilina; BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune

6. Tratamentul nonfarmacologic

Oxigenoterapia şi ventilaţia noninvazivă în perioada stabilă

Pacienţii cu BPOC care dezvoltă insuficienţă respiratorie cronică beneficiază de oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu, element care creşte supravieţuirea în stadiile avansate. Indicaţia se stabileşte în perioada de stabilitate (nu în exacerbare), atunci când sub tratament corespunzător PaO_2 rămâne sub valoarea de 55 mmHg, sau când PaO_2 este cuprins între 56 şi 60 mmHg, dar există asociate poliglobulia sau cordul pulmonar cronic. Durata de utilizare trebuie să fie de minim 15-16 ore pe zi, care să includă obligatoriu perioada nopţii. Calea de administrare este de obicei reprezentată de canula nazală, la un debit de 2-3 litri/minut, oxigenul fiind furnizat de un concentrator de oxigen. Titrarea debitului necesar de oxigen se poate face folosind pulsoximetria nocturnă continuă (SaO_2 aproximativ 88-92%), gazometria din sângele arterial (pentru evaluarea nivelului $PaCO_2$), precum şi monitorizarea clinică (apariţia cefaleei matinale este semnul unei hipercapnii semnificative)[8].

La pacienţii care sub oxigenoterapie au valori ale $PaCO_2$ >55 mmHg, rămân hipoxemici (SaO_2 <88 mmHg) şi care au istoric de spitalizări frecvente (≥2/an) pentru episoade de decompensare cu acidoza respiratorie, se poate lua în discuţie asocierea la

oxigenoterapia de lungă durată, a ventilaţiei noninvazive (VNI) cu două nivele de presiune (BiPAP)[10].

Asocierea la BPOC a obezităţii şi/sau a sindromului de apnee în somn (Overlap Syndrome) cât şi prezenţa insuficienţei respiratorii cronice hipercapnice, reprezintă o indicaţie de VNI de lungă durată la domiciliu.

Reabilitarea respiratorie

În capitolul de patogenie, s-a arătat modul în care bolnavii cu BPOC cu forme severe dezvoltă insuficienţă respiratorie cronică (IRC) şi cord pulmonar cronic (CPC), care induc dimensiunile unei suferinţe globale a întregului organism. Pe de altă parte, procesul inflamator cronic bronhopulmonar are un răsunet general, manifestat prin scădere ponderală până la caşexie, scădere a masei musculare striate, cu afectare cantitativă şi calitativă a muşchilor respiratori. Secundar, bolnavii dezvoltă un sindrom depresiv, din cauza invalidării lor progresive fizice, pierderii autonomiei uneori elementare şi marginalizării sociale şi familiale, sau sentimentului de culpă de a fi "povara familiei" şi a societăţii. Toate acestea au determinat naşterea conceptului de "decondiţionare" a bolnavului de BPOC severă. Corolarul acestor constatări a fost crearea conceptului şi a programelor de "**reabilitare respiratorie**", sortite a combate fenomenul decondiţionării.

Obiectivele generale ale unui program de **reabilitare respiratorie** (PRR) sunt următoarele:

a) să amelioreze supravieţuirea;
b) să amelioreze simptomatologia;
c) să amelioreze calitatea vieţii;
d) să reducă nivelul consumului de medicamente şi de servicii medicale;
e) să reducă numărul de exacerbări.

Există următoarele *observaţii în ceea ce priveşte efectele PRR:*

a) În ceea ce priveşte supravieţuirea, există un singur studiu, care a arătat o ameliorare a acesteia, ca urmare a unui PRR, dar nu cu valori semnificative statistic.

b) Simptomatologia poate fi redusă semnificativ prin PRR, în special dispneea; consecinţa este creşterea toleranţei la efort, atât în activităţile curente, cât şi în eforturile submaximale.

c) Calitatea vieţii a fost semnificativ ameliorată prin PRR atât pe perioada precoce postPRR, cât şi de durată. Efectele unei sesiuni de 6-8 săptămâni de PRR, urmată de sesiuni unice lunare de întreţinere, efectuate la domiciliu au fost demonstrate a fi remanente timp de 18 luni. Opinia specialiştilor este că miza unui asemenea program este de a determina pe pacientul reabilitat să îşi impună un program zilnic de mers, care poate să asigure menţinerea rezultatelor sesiunii iniţiale.

d) Costurile medicale pentru pacienţii cu BPOC sunt de 6-7 ori mai ridicate decât pentru astmatici. Cea mai mare pondere o au costurile spitalizărilor pentru exacerbări şi oxigenoterapia cronică. Mai multe studii au demonstrat reducerea semnificativă a internărilor pe durate de 3 până la 8 ani după debutul PRR.

e) S-a constat scăderea numărului de exacerbări, pe durata primului an după efectuarea PRR.

Criterii de includere a unui pacient într-un PRR. Pacienţii reprezentând candidaţi de primă instanţă pentru PRR sunt: *bolnavii moderaţi* sau *severi*, care necesită oxigenoterapie de lungă durată, ventilaţie non-invazivă, care au exacerbări frecvente, sau

care manifestă semne de depresie şi tendinţă la marginalizare socială. La aceştia, trebuie adăugaţi *pacienţii recent externaţi după exacerbări*, care au necesitat terapie intensivă şi metode terapeutice invazive. Trebuie adăugate criterii socio-educaţionale şi culturale care condiţionează aderenţa la asemenea programe[9].

7. Exacerbările BPOC

Istoria naturală a BPOC se compune din perioade variabile de remisiune punctate de perioade de exacerbare.

Definiţia exacerbării constă în apariţia sau agravarea dispneei la un pacient cunoscut sau suspect de BPOC, dispnee care poate fi însoţită şi de alte manifestări: apariţia sau agravarea tusei, creşterea volumului zilnic şi purulenţa sputei, subfebrilitate sau febră.

Cauza cea mai frecventă pare să fie infecţia bronşică, infecţiile virale fiind responsabile de mai bine de o treime din exacerbări. Virusurile incriminate sunt: rinovirusuri, gripale şi paragripale, adenovirusuri. Bacteriile incriminate sunt: *Haemophilus influenzae, Branhamella, pneumococul,* dar şi *Chlamydia*, sau rareori *Pseudomonas*. Deşi fenomenul colonizării bacteriene bronşice este bine cunoscut (prezenţa de floră bacteriană distal de generaţia 7 de diviziune bronşică), nu este clar actualmente raportul dintre încărcătura bacteriană şi mecanismele inflamatorii cronice ale BPOC, deşi există o demonstraţie a unei legături între concentraţii mai mari de neutrofile activate, TNF alfa şi prezenţa de bacterii.

Fiziopatologic, pacienţii cu BPOC prezintă în condiţii de remisiune o obstrucţie cronică, generatoare de hiperinflaţie distală, deoarece bronhiile se închid precoce în cursul expirului. Formele moderate şi severe prezintă şi o alterare a funcţiei musculaturii respiratorii. Din cauza hiperinflaţiei, musculatura respiratorie (mai cu seamă diafragmul) lucrează în condiţii mecanice dezavantajoase. Presiunea inspiratorie pe care o poate genera musculatura este scăzută, iar aceeaşi musculatură este suprasolicitată şi în expir (presiune endexpiratorie crescută). Agravarea obstrucţiei din cursul exacerbărilor induce exagerarea acestor mecanisme, consecinţa fiind creşterea marcată a travaliului muscular respirator (consum până la 60-70% din oxigenul ventilat). Acest fenomen precipită apariţia insuficienţei respiratorii cu hipoxemie severă, la care contribuie şi dezechilibrul ventilaţie/perfuzie, cu apariţia de spaţiu mort perfuzat şi şunt sanguin transpulmonar. Instalarea fenomenului de oboseală musculară induce instalarea hipercapniei şi a acidozei respiratorii, cu consecinţe sistemice suplimentare. Hipoxia severă alveolară, acţionând pe fondul unui pat arterial pulmonar remodelat hipertensiv, va induce agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare, cu precipitarea decompensării cardiace şi retenţie hidrosodată. Aceste tulburări se instalează succesiv şi remisiunea lor se face într-un timp variabil (de la câteva zile până la câteva săptămâni). Cu cât tratamentul va fi mai eficace, cu atât pericolele quo ad vitam ale exacerbării vor fi mai mici, iar prognosticul se va ameliora.

Semnele clinice de fond ale BPOC se accentuează, iar tabloul insuficienţei respiratorii medii sau severe şi decompensarea cardiacă dreaptă pot apărea, în funcţie de severitatea bolii din perioada stabilă.

Dacă bolnavul nu este cunoscut ca fiind purtătorul unei BPOC, *diagnosticul diferenţial* se face cu: traheobronşita acută, pneumonia, exacerbarea unui astm bronşic,

puseul supurativ suprapus unor bronşiectazii, unor sechele de tuberculoză sau unei fibroze pulmonare difuze, tromboembolismul pulmonar, insuficienţa ventriculară stângă.

Atitudinea în exacerbarea BPOC are în vedere următoarele aspecte: a) identificarea unei cauze (comorbidităţi la un pacient cu diagnostic cunoscut de BPOC), b) evaluarea gravităţii şi alegerea locului de îngrijire, c) tratamentul adecvat, d) supraveghere până la intrarea în fază de remisiune[11].

a) Identificarea unei cauze trebuie să distingă între cauzele obişnuite şi cele neobişnuite. Cauzele obişnuite sunt reprezentate de traheobronşitele bacteriene sau virale (cca o treime din toate infecţiile bronşice). Mult mai rar, exacerbarea este consecinţa unei episod de poluare aeriană majoră. Toate aceste cauze se tratează identic – cu antibiotice - diferenţierea între ele fiind dificil de făcut. Cauzele neobişnuite reprezintă de fapt adevărate comorbidităţi, BPOC de fond fiind dublată de o altă boală sau circumstanţă acută cu efecte clinice şi funcţionale adiţionale. Aceste cauze sunt: pneumonia, pneumotoraxul spontan, tromboembolismul pulmonar, insuficienţa ventriculară stângă, administrare inadecvată de medicamente.

Examenele paraclinice în caz de exacerbare se indică în funcţie de gravitatea clinică.

Formele non-severe nu necesită în mod obişnuit nicio investigaţie.

Formele severe impun următoarele explorări: radiografia toracică şi ECG (informaţii privitoare la cauză), gazometrie şi spirometrie (obiectivare a gravităţii); examenul microbiologic al sputei este dificil şi deseori neconcludent (se va practica în acele forme severe în care ar putea fi suspectate etiologii infecţioase speciale/germeni cu rezistenţă la antibiotice).

b) Alegerea locului de îngrijire se face în funcţie de evaluarea gravităţii cazului: formele non-severe vor fi îngrijite ambulatoriu, cele severe în spital, iar cele ameninţătoare de viaţă în terapie intensivă/reanimare. Judecarea severităţii se face în primă instanţă la domiciliul pacientului în caz de solicitare de urgenţă, iar în a doua instanţă se face la camera de gardă, adăugând şi mijloace paraclinice.

Elementele indicatoare trimiterii în serviciu de reanimare sunt: antecedente de BPOC grav cu stop respirator sau cardiac şi tendinţa actuală de evoluţie către stop respirator sau cardiac (respiraţie superficială-ineficientă, tendinţă paradoxală la bradipnee sau bradicardie, respiraţie paradoxală ca semn de oboseală musculară, instabilitate electrică a cordului), stare confuzivă sau comă. Paraclinic indicaţiile de reanimare sunt legate de gazometrie: PaO_2 <50 mmHg şi $PaCO_2$ >70 mmHg cu un pH actual <7,30 (acidoză respiratorie decompensată).

Criteriile de spitalizare sunt în primul rând de natură conjuncturală şi de natură clinică şi paraclinică. Conjunctural, în faţa unui pacient cu potenţial de agravare, la care se constată insuficienţa mijloacelor de tratament la domiciliu, care are boli semnificative asociate, boli psihice sau tulburări care fac complianţa terapeutică puţin probabilă este preferabilă spitalizarea. Acelaşi lucru este valabil pentru pacienţii la care se constată mijloace de comunicare insuficiente sau dificultăţi de evaluare a evoluţiei sub tratament. Criteriile clinice de gravitate impunând spitalizarea sunt: obnubilarea, dispneea severă de repaus (dificultate de a vorbi), tahipneea >25/minut, alura ventriculară >110/minut, cianoza severă cu tendinţă vizibilă la agravare, folosirea intensă a muşchilor respiratori accesori şi semnele de oboseală musculară, un PEF <100 litri/minut, semnele de insuficienţă cardiacă.

c) Tratamentul adecvat. Formele non-severe vor primi tratamentul indicat în perioadele stabile ale BPOC. Medicul se va asigura de corectitudinea administrării medicaţiei şi de complianţa pacientului.

Formele severe vor primi în condiţii de spitalizare tratament maximal:

- Oxigenoterapie pe sondă nazală, în general în debit mic (2-3 litri/minut), având ca scop menţinerea unei SaO_2 de 88-92%, cu monitorizarea nivelului de $PaCO_2$ (la 30-60 minute după iniţierea tratamentului) şi a stării de conştienţă, pentru a preveni apariţia hipercapniei, acidozei respiratorii severe şi instalarea encefalopatiei/comei hipercapnice. În general, creşterile (sub oxigenoterapie) de până la 10 mmHg ale $PaCO_2$ faţă de valoarea iniţială, cu păstrarea stării de conştienţă, sunt acceptabile şi bine tolerate.

- Suportul ventilator în exacerbarea de BPOC poate fi de tip noninvaziv (pe mască nazală sau facială) sau invaziv (intubaţie orotraheală). Dacă în perioada stabilă rolul VNI pe termen lung este discutabil, ea putând fi utilă în cazuri atent selecţionate (după cum s-a prezentat mai sus), la pacienţii cu exacerbări severe, aplicată la momentul oportun, previne intubaţia orotraheală şi complicaţiile acesteia (pneumonia de ventilator, imposibilitatea sevrajului de ventilator), reduce mortalitatea şi numărul de zile de spitalizare. Indicaţia de VNI este dată de acidoza respiratorie (pH <7,35 şi $PaCO_2$ >45 mmHg) şi/sau prezenţa de elemente clinice precum folosirea muşchilor respiratori accesori, mişcarea paradoxală a abdomenului (sugestive pentru oboseala musculară). În caz de eşec al VNI, sau când aceasta este contraindicată (pacient confuz/comatos/necooperant, instabilitate hemodinamică, aritmii ventriculare severe, insuficienţă multiplă de organe, secreţii bronşice abundente, traume/deformări/arsuri faciale, claustrofobie), se va apela la intubaţia orotraheală şi ventilaţia mecanică.

- Medicaţie bronhodilatatoare maximă: anticolinergice la 6 ore, betamimetice cu acţiune scurtă la nevoie (dacă există posibilitatea se vor administra nebulizări), eventual seara se poate administra betamimetic cu acţiune lungă, aminofilină i.v.

- Antibioticoterapia se recomandă în special la pacienţii cu forme moderat severe care prezintă tuse productivă cu spută purulentă şi febră; în primă intenţie se recomandă amoxicilin/clavulanat 1 g la 8 ore; acest tratament acoperă cele mai multe infecţii bacteriene (*Haemophilus, Branhamella,* pneumococ sensibile la aminopeniciline, primele două posedând şi betalactamaze); în caz de intoleranţă la peniciline, se pot administra macrolide de generaţie nouă precum claritromicina care are un spectru suficient de extins pe *Haemophilus* şi *Branhamella*, dar există peste 40% tulpini de pneumococ rezistente; durata tratamentului este de 7–10 zile. Exacerbările uşoare de obicei nu necesită terapie antibiotică, iar exacerbările foarte severe sau pacienţii ce necesită suport ventilator pot beneficia de antibioterapie cu spectru larg care să includă şi bacteriile Gram negative precum *Pseudomonas.*

- Corticosteroizii pe cale generală sunt indicaţi de rutină în excerbările formelor medii sau severe. Administrarea lor grăbeşte remisiunea dispneei şi a simptomelor, ameliorarea hipoxemiei şi a hipercapniei, diminuarea zilelor de spitalizare şi scade riscul de recidivă a exacerbării pe durata următoarelor 6 luni. Dozele uzuale sunt de 0,5 mg/kg/zi, nu mai mult de 40-50 mg/zi prednison sau metilprednisolon, administrate matinal într-o singură priză. Dozele se scad progresiv cu 10-15 mg pe zi, iar durata tratamentului nu este necesar a fi peste 14 zile.

d) Supravegherea până la intrarea în faza de remisiune. Pacientul va fi externat din spital, doar dacă prezintă semne de stabilitate clinică cel puţin 72 de ore. Tratamentul va fi prescris în continuare corespunzător stadiului BPOC şi gravităţii exprimate în cursul exacerbării. Se va evalua indicaţia includerii într-un program de reabilitare respiratorie, recomandare de pus în practică la cel puţin 14 zile de la intrarea în remisiune clinică.

Pacienţii care au necesitat ventilaţie mecanică pot avea indicaţie pentru includere precoce în PRR speciale destinate a contracara fenomenele de decondiţionare accelerată, care se pot instala după exacerbări severe. Se va asigura o legătură medicală eficientă cu alte foruri medicale şi în primul rând cu medicul de familie şi cu anturajul bolnavului. Schema terapeutică recomandată la externare trebuie să fie accesibilă financiar pacientului.

Bibliografie selectivă

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention, of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2013; *www.goldcopd.org*
2. Bogdan M. et al, Pneumologie. Editura Universitară «Carol Davila» 2008
3. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10:59
4. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11:149
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-1554
6. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al., Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:219
7. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al., Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685-694
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *http://guidanceniceorguk/CG101/Guidance/pdf/English 2010.*
9. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131:4S
10. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138:179-187
11. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133:756-766

2. PNEUMONIILE

Monica Pop

Definiţie

Pneumoniile se definesc ca infecţii acute ale parenchimului pulmonar alveolar şi/sau interstiţiului (bronhiolele terminale, spaţiile aeriene incluse în acinul pulmonar).

Pneumonia este un sindrom prin care se manifestă un număr mare de infecţii diferite (peste 100 de germeni). Ele reprezintă o importantă problemă de sănătate publică datorită mortalităţii crescute, polimorfismului etiologic, cât şi a dificultăţilor terapeutice legate de creşterea procentului de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice[1-3].

Pneumoniile pot fi împărţite în funcţie de modalitatea dobândirii infecţiei în: pneumonii comunitare (CAP) precum şi pneumonii nosocomiale (PN). Acest lucru subliniază nu atât originea infecţiei, cât mai ales diversitatea etiologică şi problemele de evoluţie şi tratament pe care le ridică în mod curent pneumoniile. Mai intră în discuţie bronhopneumoniile virale, pneumoniile la imunodeprimaţi, supuraţiile pleuropulmonare şi infecţiile bronşice. Pneumoniile comunitare sunt cele dobândite în afara spitalului şi care debutează în primele 48 de ore după momentul spitalizării. Ele survin la pacienţi care nu au fost spitalizaţi cu 14 zile înainte de debutul pneumoniei[2,3].

Pneumoniile nosocomiale apar la o persoană spitalizată pentru o altă boală, pneumonia debutând la mai mult de 72 de ore după momentul internării.

Epidemiologie

În SUA se înregistrează anual 4 milioane de cazuri de CAP, din care 600.000 (15%) sunt spitalizate, iar 75.000 decedează. CAP se înregistrează 12-15 cazuri la 1000 adulţi anual. Frecvenţa PC e mai mare în sezonul rece, în legătură nemijlocită cu epidemiile de gripă şi alte viroze respiratorii. În Anglia la 2500 de infecţii respiratorii tratate în mediu extraspitalicesc, 100 sunt pneumonii, 20 până la 25 necesită spitalizare şi una dintre ele trebuie internată în servicii de Terapie Intensivă, din cauza tulburărilor respiratorii.

Incidenţa CAP care necesită spitalizare e apreciată la 258 cazuri la 100.000 locuitori. La persoane peste 65 de ani, aceasta creşte la 952 de cazuri la 100.000 de locuitori.

Mortalitatea la pacienţii cu CAP nespitalizaţi este sub 1%, crescând pentru bolnavii spitalizaţi la 11%. Alte statistici estimează mortalitatea variind între 6,5% şi 21%. CAP se situează pe locul al VI-lea cauză de deces[2,3].

Etiologie

Etiologia probabilă a CAP se raportează la vârsta pacientului.

Raportat la vârstă, etiologia probabilă a CAP poate fi după cum urmează:

– La copil sub 6 ani etiologia probabilă poate fi o suprainfecţie bacteriană după boli anergizante: *Haemophillus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*

– La copilul mai mare de 6 ani, germenul mai des incriminat este *Streptococcus pneumoniae.*

– La adolescentul şi adultul tânăr, etiologia mai frecventă este *Mycoplasma pneumoniae, Clamydia pneumoniae.*

– La adultul peste 40 de ani, predomină *Streptococcus pneumoniae.*

– La vârstnic predomină *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, bacili Gram negativi[4,5].

Fiziopatologie

Căile de apărare ale aparatului respirator pot fi sistematizate, după cum urmează:

– Apărarea mecanică: - mucoasa nasofaringiană, epiglota, laringele, diviziunile bronşice;
- clearance mucociliar;
- tusea;

– Apărarea humorală:
- imunoglobulinele: IgA, IgG (opsonine);
- complementul (cale alternativă);
- substanţe biochimice: lizozim, transferină, fibronectină, surfactant, antiproteaze, antioxidanţi,

– Apărarea celulară:
- macrophage alveolare;
- limfocite,
- PMN neutrofile.

Căile respiratorii sunt prevăzute cu un sistem de apărare care asigură menţinerea sterilă a căilor respiratorii subglotice. Infecţia apare când capacitatea de epurare microbiană este depăşită. Sunt descrişi 3 factori care intervin în patogenia CAP: virulenţa microbiană, talia inoculului, terenul. De regulă, contaminarea în cursul CAP se produce, cel mai adesea, prin microaspirare după colonizare faringiană. *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae* şi *Staphylococcus aureus* fac parte, adesea, din flora comensală a căilor aeriene superioare. Pot fi găsite în faringe între 5 şi 25% la adulţi şi 60 până la 90% la copii. Colonizarea cu germeni Gram negativi e favorizată de un teren propice: alcoolism, boli cronice, spitalizare îndelungată. Flora anaerobă, prezentă în bucofaringe proliferează în caz de dentiţie deficitară. Într-un procentaj mic de cazuri contaminarea se poate face prin inhalare sau pe cale hematogenă (flebită septică sau endocardită).

Odată inoculul inhalat, acesta ajunge la căile aeriene distale, preferenţial în lobii inferiori, lobul mediu sau lingulă, în special când tusea reflexă şi epurarea mucociliară sunt alterate (tabagism cronic, bronşită cronică, alcoolism, anestezie). O infecţie virală recentă sau concomitentă pot juca un rol major în alterarea mecanismelor de apărare, survenind astfel o suprainfecţie bacteriană (în special în gripă). Când apărarea locală este depăşită, poate apărea o bacteriemie, complicaţie a colonizării microbiene secundare unui focar extrapulmonar. Se poate întâlni colonizarea microbiană secundară, via canalele limfatice pleurale, putându-se dezvolta un empiem pleural. Unii microbi produc toxine favorizând un proces necrotic sau abcedare.

Simptomatologie

În mod normal, CAP se prezintă, cel mai frecvent sub 2 forme clinice: pneumonia francă şi pneumonia atipică.

Forma francă are debut brutal, manifestat prin frison, hipertermie, cu un sindrom de condensare pulmonară la 2-3 zile, cu evoluţie ciclică, decapitată prin antibioterapie precoce; tabloul corespunde unei pneumonii clasice pneumococice.

Pneumonia atipică are evoluţie progresivă, precedată adesea de semne de infecţie rinofaringiană, cu un cortegiu de semne funcţionale bogate (tuse, durere toracică, cefalee, mialgii), dar cu sărăcia semnelor clinice, opacitate heterogenă nesistematizată de tip interstiţial, hilo-bazal: de regulă etiologia presupune germeni intracelulari (*Mycoplasma* sau *Clamydia pneumoniae, Coxiella burnetti*).[9]

Diagnostic

Este vorba de bronhopatie sau pneumopatie? este o pneumonie infecţioasă şi în acest caz e vorba de o infecţie loco-regională sau generală? care sunt factorii de gravitate şi este caz de spitalizare? care e germenul etiologic incriminat?

E vorba de o bronhopatie sau pneumopatie?

Prezenţa sindromului de condensare la examenul clinic şi opacitate pulmonară pe radiografia pulmonară elimină bronşita acută sau acutizarea unei bronhopatii cronice. Mai mult, multe pneumopatii trec neobservate pentru că nu se însoţesc de sindrom de condensare. Ele pot fi observate în afara unui examen radiologic sistematic.

E vorba de o pneumopatie infecţioasă netuberculoasă?

La cea mai mică suspiciune trebuie eliminată tuberculoza pulmonară prin 3 examene din expectoraţie în prezenţa unei forme progresive cu opacităţi heterogene de apex (şi în orice caz la imunodeprimaţi). Diagnosticul de embolie pulmonară este uneori dificil chiar şi la pacienţi cu sindrom de impregnare bacilară sau semne de alveolită infecţioasă şi un posibil infarct pulmonar. La cea mai mică suspiciune se recomandă eco-Doppler venos şi la membrele inferioare, eventual explorare angiografică. Poate intra în discuţie plămânul "cardiac" forma subacută: este foarte greu de făcut diagnostic diferenţial între pneumopatie şi plămânul de "stază", de altfel alveolita infecţioasă poate decompensa insuficienţa cardiacă. La cel mai mic semn de decompensare trebuie recomandat tratament diuretic. Pe de altă parte, pneumopatia infecţioasă poate fi primul semn al unui cancer pulmonar şi în consecinţă, se recomandă obligatoriu endoscopia bronşică, în special la un fumător. Intră, de asemenea, în discuţie, alergia la medicamente, legat de mediul înconjurător sau parazitară. Pe lângă etiologiile clasice, intră în discuţie patologii legate de imunosupresie sau neoplazie ce pot debuta iniţial prin forma pseudopneumopatică: vasculită necrozantă? hemoragie alveolară? granulomatoza limfoidă?[11, 12]

Factorii de risc legaţi de imunosupresie profundă, respectiv răspuns al imunităţii celulare umorale, sunt repertoriate perfect la pacienţii imunodeprimaţi sau imunodepresia e legată nemijlocit de gravitatea pneumopatiei. Este bine să se stabilească gravitatea bolii, indicaţiile de spitalizare - izolare sau Terapie Intensivă (în special intubaţie, ventilaţie artificială).

În general trebuie să ţinem cont de un index prognostic:

1. Vârsta peste 65 de ani (+1)
2. Dureri toracice (+2),

3. Alterarea funcţiilor mentale (+2),

4. Semne vitale (TA sistolică <90 mmHg sau ≥120 mmHg, polipnee ≥30/min (+2),

5. Cancer asociat (+4),

6. Etiologie cu risc înalt (infecţie cu *Staphylococcus aureus*, b. Gram negativi, pneumonie post-obstructivă, pneumonie de deglutiţie (+2).

Scorul global obţinut permite stabilirea unui index de mortalitate cu 5 clase de risc, în funcţie de importanţa scorului. De o manieră generală, la patul bolnavului, în afara mediului spitalicesc, în afara oricărui examen paraclinic, experienţa şi bunul simţ trebuie să permită un bilanţ satisfăcător asupra gravităţii şi prognosticului pacientului: vârsta înaintată, toleranţa scăzută a simptomatologiei, insuficienţa organică asociată sau alţi factori uşor de identificat[10].

Diagnosticul etiologic

Identificarea agentului etiologic este dificilă neexistând metode rapide, sensibile şi specifice, neinvazive pentru stabilirea etiologiei pneumoniei. În practică, este aproape imposibil de stabilit germenul incriminat în afara mediului spitalicesc, unde singurele accesibile sunt examenul bacteriologic al expectoraţiei, foarte controversat, şi hemocultura. În spital, la un pacient cu pneumonie comunitară gravă, metodele cu viza microbiologică pot fi făcute prin metode directe (examen bacteriologic al expectoraţiei şi/sau metode invazive prin scurt-circuitarea căilor respiratorii subglotice) sau metode indirecte.

Metode directe:

Examenul bacteriologic al expectoraţiei, ca şi mijloc de identificare al infec-ţiilor respiratorii netuberculoase, este foarte controversat: rezultatul poate fi fals pozitiv sau fals negativ. Dificultăţile apar în contextul absenţei expectoraţiei (pacient care nu expectorează, infecţie bronhopulmonară neexsudativă, contaminarea inevitabilă cu flora comensală din rinofaringe şi cavitatea bucală). Chiar în condiţiile recoltării impecabile, rezultatul poate să aibă doar valoare orientativă. Recoltarea trebuie făcută înainte de administratrea oricărui antibiotic (sau oprirea antibioticului de cel puţin 48 de ore), dimineaţa, à jeun, după clătirea gurii cu apă. Eşantionul de spută trebuie să ajungă la laborator la mai puţin de 3 ore. Analiza constă din:

1. Examenul macroscopic permite analiza salivei şi evaluarea gradului de purulenţă.

Examenul microscopic ne poate orienta etiologia. Se utilizează indexul Murray-Washington: peste 25 de leucocite polinucleare şi cel puţin 10 celule epiteliale bucale în câmpul microscopic.

Examenul microscopic după coloraţie Gram (G) (mărire de 1000 cu imersie de ulei) permite determinarea abundenţei florei bacteriene şi determinarea germenului infectant după caracterele morfologice şi tinctoriale.

Unele aspecte sunt sugestive, când constituie flora microbiană dominantă pe frotiu[9]:

- Diplococi G+ în lanţetă încapsulaţi, sugestivi pentru *Streptococcus pneumoniae*
- Cocobacili G- mici şi pleomorfi sugerează *Haemophilus influenzae*
- Coci G+ în grămezi sugerează *Staphylococcus aureus*
- Bacili G- caracteristici pentru *Klebsiella pneumoniae* sau alt bacil G- aerob

– Floră mixtă (coci G+ şi bacili G- sugerează anaerobi)

– Floră bacteriană absentă sau minimă pe frotiu pentru spute de calitate la pacienţi care nu au luat antibiotic în prealabil, sugerează eliminarea bacteriilor uzuale.

2. Cultura expectoraţiei, completată prin analiza cantitativă poate distinge germenul patogen infectant de germenii de colonizare. Infecţia pulmonară conţine cel putin 10^5 UFC (unităţi formatoare de colonii) pe ml. Între 10^6-10^7 sunt consideraţi germeni obişnuiţi. Este semnificativă prezenţa de anaerobi, frecvenţi în cavitatea bucală.

Investigaţiile paraclinice efectuate de rutină la pacienţii spitalizati pentru pneumonii comunitare

Investigaţii imagistice

1. Radiografia pulmonară. Este esenţială pentru diagnosticul de pneumonie. Pe radiografie, în principiu, se descriu câteva tipuri radiologice, izolate sau combinate (condensări, infiltrate, opacitate lichidiană, pneumotorace, adenopatie hilară satelită).

Condensarea pulmonară cu distribuţie segmentară se descrie ca opacitate omogenă cu distribuţie nonsegmentară cu margini relativ imprecise, cu bronhogramă aerică.

Condensarea pulmonară cu distribuţie nonsegmentară (pneumonie acinară), este de obicei unică, omogenă, cu margini imprecis delimitate.

Infiltratul interstiţial (corespunde tipului radiologic de pneumonie interstiţială). Se descriu opacităţi reticulare sau reticulonodulare localizate într-un anumit lob sau difuze bilateral; la periferie persistă aspectul reticulonodular, înlesnind precizarea tipului de afectare pulmonară.

Alte modificări radiologice, apărute în cursul unei pneumonii:

– Abcesul pulmonar: se descrie ca opacitate unică sau multiplă, iniţial opacă (de aspect tumoral), ulterior excavată cu nivel hidroaeric.

– Gangrena pulmonară, rar întâlnită, se prezintă radiologic iniţial sub forma unor zone multiple de hipertransparenţă în interiorul unei opacităţi; ulterior acestea confluează într-o cavitate mare care cuprinde lichid (puroi) şi unul sau mai multe fragmente pulmonare necrotice.

– Pneumotoracele sunt descrise ca şi cavităţi aerice cu perete foarte subţire.

– Colecţia lichidiană, descrisă ca şi opacitate omogenă ce interesează sinusul costodiafragmatic al hemitoracelui afectat, limita superioară are concavitatea în sus.

– Adenopatia hilară satelită e mai rar întâlnită. Necesită diagnosticul diferenţial cu o masă pulmonară.

Forme clinico-radiologice. Sunt 2 forme clinico-radiologice de pneumonii comunitare: „tipice" şi „atipice".

Pneumonia „tipică" are un debut rapid (brutal), caracterizat prin frison (unic, solemn), febră înaltă, durere pleuritică, condensare „lobară" clinic şi radiologic, spută purulentă cu stare toxică, reprezentând pneumonia pneumococică. Mai pot exista şi alţi germeni implicaţi *(Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumonia)* de unde şi denumirea de pneumonie bacteriană[9].

Pneumonia „atipică", după cum îi spune şi numele: debut progresiv, cu un prodrom de câteva zile de infecţie de căi respiratorii superioare, manifestate prin tuse seacă, cefalee, artralgii, mialgii, tulburări digestive. Sunt absente durerea de tip pleuritic şi condensarea pulmonară (la examenul fizic). Radiologic apare infiltrat interstiţial.

Caracterizează germeni atipici: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia pneumoniae, Pneumocystis carinii,* virusuri (virusul varicelei, herpex simplex). În realitate, tabourile clinice sunt intricate (pneumonia pneumococică se poate prezenta fără frison solemn, durere pleuritică şi sindrom de condensare clinic şi cu spută în cantitate mică); acest tablou apare şi după tratamente antibiotice (frecvente astăzi) şi la vârste înaintate. De asemenea, trebuie să ţinem cont de germenii "atipici" care pot determina la vârstnici sau la persoane cu comorbidităţi semnificative tablouri clinice proteiforme. Studiile efectuate au demonstrat o precizie de sub 50% în ceea ce priveşte precizia etiologiei. Etiologia nu poate fi precizată întotdeauna, respectiv tratamentul corect.

2. Computer tomografia. Oferă informaţii mai sensibile. Poate evidenţia modificări tipice de pneumonie cu radiografie normală, dar şi imagini de pneumonie în regiuni aparent normale pe radiografie. Totodată după aspectul infiltratului, se poate aprecia etiologia, precum şi evoluţia sub tratamentul antibiotic[9, 10].

Diagnostic pozitiv. Manifestări clinice[13]

Debutul bolii poate să fie rapid sau brutal în pneumonia francă lobară sau mai lent pe parcursul câtorva zile.

Febra e deseori prezentă. Frisoanele apar când se înregistrează o ascensiune termică rapidă şi înaltă. Uneori apar subfebrilităţi.

Starea generală e variabil alterată până la prostraţie.

Apetitul poate să fie modificat, urmat de scădere în greutate.

Mialgiile şi artralgiile sunt mai frecvente la persoanele cu febră sau la cele determinate de anumiţi agenţi patogeni.

Tusea poate să fie simptomul respirator dominant, în peste 80% din cazuri. Poate să fie neproductivă, sau cu expectoraţie mucoasă sau mucopurulentă.

Sputa poate prezenta striuri sanguinolente; hemoptizia francă este mai rar întâlnită.

Dispneea poate să fie prezentă, gradul dispneii este raportat direct cu extinderea procesului. În formele severe se însoţeşte de insuficienţă respiratorie manifestă, necesitând respiraţie asistată.

Durerea toracică se poate manifesta ca un junghi toracic, amplificată de inspir profund, tuse, strănut sau mişcări obişnuite. Durerea poate fi şi difuză, mai puţin intensă, percepută ca o "jenă toracică".

Manifestări de infecţie de căi respiratorii superioare (rinofaringită) pot preceda sau însoţi o pneumonie.

Tabloul clinic la vâstnici e mult mai puţin zgomotos şi mai nespecific. Manifestările respiratorii sunt absente sau mai puţin intense. Poate fi observată doar agravarea simptomelor respiratorii preexistente, iar febra poate lipsi. Pneumonia se poate manifesta prin tulburări de conştienţă până la comă cu alterarea stării generale, anorexie importantă cu scădere ponderală, astenie marcată şi agravarea unor boli preexistente.

Examenul fizic respirator poate evidenţia sindromul tipic de condensare pulmonară cu limitarea unilaterală a amplitudinii mişcărilor respiratorii, zonă de matitate cu amplificarea transmiterii vibraţiilor vocale sau suflu tubar patologic, raluri crepitante. Uneori e prezent sindromul lichidian, care poate masca sindromul de condensare. Examenul fizic evidenţiază polipnee, tahicardie, mai rar hipotensiune arterială.

Investigaţii paraclinice

Hemograma completă evidenţiază leucocitoză severă (leucocite peste 20.000/mm^3) cu neutrofilie importantă şi devierea la stânga a formulei leucocitare. Prin deshidratare poate să apară hemoconcentraţie (creşterea hematocritului şi hipernatremie) prin deshidratare.

Gazometria arterială pune în evidenţă hipoxemie de repaus, hipocapnie şi alcaloză respiratorie. Hipercapnia cu acidoză respiratorie poate să apară în formele severe de pneumonie sau în cazul unor boli preexistente (BPOC); în aceste situaţii se recomandă ventilaţia asistată. Acidoza metabolică este secundară şocului septic.

Probe biochimice pentru evaluarea funcţiei renale, hepatice. Se pot înregistra, de asemenea, creşterea transaminazelor şi a bilirubinei prin deshidratare.

Ionograma. Se pot înregistra tulburări electrolitice prin acelaşi mecanism.

Serologia HIV este importantă, legat de imunosupresia dobândită, teren pe care se poate grefa orice infecţie.

Hemoculturile pot fi utile pentru stabilirea etiologiei. Se recomandă în special la pacienţii febrili. Se recoltează sânge în puseu febril.

Examen al lichidului pleural: citologic, biochimic (proteine, glucoză, pH, LDH) şi examen bacteriologic (frotiu, culturi pentru bacterii aerobe, anaerobe, bacilul Koch).

Este foarte important de subliniat că evaluarea clinică ar trebui să fie principalul factor de decizie pentru internarea în spital, iar socorul CURB-65 (tabelul 2.1) să ajute la luarea deciziei de internare:

Tabelul 2.1. CURB-65[16, 7].

	Criteriu clinic	Puncte
C	Confuzie	1
U	Uree sanguină	1
R	Frecvenţă respiratorie	1
B	Tensiunea arterială sistolică <90 mmHg sau diastolică ≤60 mmHg	1
65	Vârstă >65 de ani	1

Un scor 0 sau 1 - pacientul ar putea fi tratat în condiţii de siguranţă în ambulator. Un scor 2 ar putea sugera supraveghere scurtă. Scor 3 sau 4 sau, de regulă, 5 necesită internare în spital.

Tratament

Atitudinea în faţa unui pacient cu pneumonie comunitară e diferit, în funcţie de locul de îngrijire.

1. Tratamentul în ambulator

Majoritatea cazurilor cu pneumonie comunitară la adulţi anterior sănătoşi pot fi trataţi în ambulator. În condiţii de ambulator diagnosticul etiologic este minimal. Se practică eventual un examen microbiologic al sputei, când sputa se poate recolta şi transporta în condiţii corespunzătoare la un laborator de încredere[14].

Tratamentul cu antibiotice este empiric şi se administrează pe cale orală. Necesitatea administrării unui tratament parenteral din motive de severitate sau into-

leranţă digestivă impune spitalizarea, întrucât la ora actuală nu există condiţii rezonabile de tratament parenteral în ambulator.

Tratamentul cu antibiotice trebuie să acopere germenii cel mai frecvent implicaţi: *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumponiae* şi *Chlamydia pneumoniae*. Nici una din alternative nu îndeplineşte perfect acest deziderat. Pneumococul e cel mai frecvent germen implicat în etiologia pneumoniei comunitare şi în acelaşi timp cu prognosticul cel mai defavorabil dintre cei 3 germeni. Ca urmare, un tratament oral cu antibiotice în ambulator trebuie să se adreseze în primul rând *S. pneumoniae.*

Amoxicilina rămâne antibioticul oral de selecţie pentru tratamentul ambulator al pneumoniei comunitare la adultul fară boli semnificative asociate, cu tabloul clinico-radiologic şi/sau examen microscopic al sputei sugestive de pneumonie pneumococică sau în absenţa vreunui indiciu etiologic. Doza este de 1 g la 8 ore pentru a atinge concentraţii tisulare eficiente împotriva pneumococilor cu sensiblitate diminuată[17].

Alternativele sunt: asocierea de aminopenicilină/inhibitor de beta-lactamază (amoxicilină + clavulanat, ampicilină + sulbactam) şi cefalosporină orală de generaţia a II-a (cefuroximă) care sunt eficiente şi împotriva unor germeni producători de beta-lactamază (*Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis,* unii bacili Gram negativi aerobi), eritromicină şi azitromicină care sunt active împotriva *Mycoplasma pneumoniae* şi *Chlamidia pneumoniae,* dar mai puţin active împotriva *Streptococcus pneumonia* decât amoxicilina; macrolidele mai noi (claritromicina şi azitromicina care sunt mai eficiente împotriva *Streptococcus pneumoniae* decât amoxicilina; macrolidele reprezintă (alături de doxiciclină) variante pentru pacienţii cu alergie la beta-lactamine.

Fluorochinolonele antipneumococice (moxifloxacina) sunt active împotriva majorităţii germenilor implicaţi în etiologia pneumoniei comunitare incluzând pneumococul (inclusiv unele tulpini cu sensibilitate diminuată la penicilină), *M. pneumoniae* şi *C. pneumoniae.* Din aceste motive constituie o alternativă interesantă pentru terapia de primă intenţie în pneumonia comunitară[18].

La pacienţii mai vârstnici sau cu boli asociate (ex. BPCO) sau la fumători există o frecvenţă mai mare a *H. influenzae, M. pneumoniae* şi *C. pneumoniae.* Din aceste motive există o frecvenţă mai mare a *H. influenzae, M. catarralis* şi respectiv mai mică a *M. pneumonia* şi *C. pneumoniae.* Tratamentul antibiotic iniţial recomandat constă în asocierea de aminopeniclină + inhibitor de beta-lactamază (amoxicilină/clavulanat, ampicilină + ulbactam) sau o cefalosporină de generaţia a II-a (cefuroxim) sau ca variantă macrolide noi (claritromicină sau azitromicină) care sunt active împotriva germenilor deşi mai puţin active comparativ cu beta-lactaminele menţionate mai sus. Moxifloxacina constituie o alternativă şi la aceşti pacienţi[18].

La tineri, în special sub 25 de ani, *M. pneumoniae şi C. pneumoniae* sunt probabil mai frecvente decât *S. pneumoniae.* La aceşti pacienţi, precum şi la cei ce îndeplinesc criterii clinice la care aspectul clinico-radiologic e evident «atipic» prima alegere o constituie, probabil, o macrolidă nouă (claritromicină şi azitromicină), având avantajul unei mai bune toleranţe digestive faţă de eritromicină. În cazul suspiciunii de aspiraţie se recomandă amoxicilina + clavulanat (activ împotriva germenilor aerobi menţionaţi mai sus şi a anaerobilor), amoxicilină + metronidazol sau clindamicina singură.

În tabelul de mai jos (tabelul 2.2) sunt redate dozele şi intervalul de administrare al celor mai folosite antibiotice în tratamentul ambulator oral al pneumoniilor

comunitare. Durata tratamentului este de 7-10 zile pentru pneumoniile nonabcedate cauzate de *S. pneumoniae, H. influenzae* şi alte bacterii. În cazul suspiciunii de *M. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* sau *Legionella,* antibioticul se administrează 14-21 de zile, iar în cazul confirmării *Legionellei* timp de 21 de zile. În cazul unei pneumonii abcedate, durata tratamentului e mai lungă (vezi abcesul pulmonar), de obicei minimum 4 săptămâni. Cotrimoxazolul nu trebuie administrat în pneumonia comunitară, din cauza rezistenţei crescute a pneumococului şi a germenilor atipici.

2. Tratamentul în spital

Tratamentul iniţial este parenteral şi, de cele mai multe ori, empiric. Uneori, examenul sputei în coloraţie Gram sugerează o anumită etiologie. Este recomandată recoltarea a cel puţin două hemoculturi din 2 situsuri diferite la 10 minute interval, precum şi o spută sub supravegherea unei asistenţe medicale înainte de începerea tratamentului empiric antibiotic. Alte investigaţii etiologice se pot efectua în situaţii particulare, dar nu trebuie să întârzie administrarea tratamentului antibiotic[19].

Etiologia e dominată de *S. pneumoniae* la care se adaugă *Chlamydia pneumoniae, H. Influenzae, Legionella,* bacili Gram negativi aerobi şi *Staphylococcus aureus.* Un istoric de aspiraţie posibilă sau probabilă sugerează o etiologie cu germeni anaerobi.

Ca antibiotic se recomandă administrarea de aminopeniciline/inhibitor de betalactamază (ex. amoxicilină/clavulanat) sau o cefalosporină de generaţia a II-a sau o cefalosporină de generaţia a III-a, la care se adaugă macrolida (eritromicina, claritromicina sau azitromicina) în cazul suspiciunii unei etiologii cu *Chlamidia pneumoniae* sau *Legionella.*

Fluorochinolonele antipneumococice administrate parenteral în monoterapie pot constitui o alternativă.

Durata tratamentului este similară cu cea din ambulator, cu tendinţa de a administra pe perioada maximă indicată (10 zile şi respectiv 21 de zile).

Tabelul 2.2. Dozele uzuale folosite în tratamentul oral şi intravenos al pneumoniei comunitare, pentru antibioticele cel mai frecvent utilizate[15].

Antibiotic	**Regim oral**	**Regim parenteral**
Amoxicilină Ampicilină	1 g la 8 ore	3 g la 6 ore
Amoxicilină + clavulanat Ampiclină + sulbactam	1 g (875 + 125) la 8 ore	1,2 g (1000 + 200) la 8 ore
Cefuroxim Ceftriaxonă Cefotaximă Ceftazidim Imipenem	500 mg la 12 ore	750 mg la 8 ore 1-2 g la 12-24 ore 1-2 g la 8-12 ore 500 mg la 6 ore 2 g la 8 ore
Eritromicină Claritromicină Azitromicină	500 mg la 6 ore 500 mg la 12 ore 500 mg în prima zi, apoi 250 mg pe zi timp de 4 zile	0,5-1 g la 6 ore 500 mg la 12 ore
Ciprofloxacină Moxifloxacină Doxiciclina Gentamicina	200 mg în prima zi apoi 100 mg pe zi	400 mg la 12 ore 2-5 mg/kg/zi, la 8 ore

3. Tratamentul în terapie intensivă

Diagnosticul etiologic este maximal, inclusiv manevre invazive (endoscopie bronşică) pentru a identifica cu precizie maximă agentul etiologic. În cazul absenţei factorilor de risc pentru etiologia cu *Pseudomonas*, etiologia este dominată de *S. pneumoniae, Legionella pneumophila, Haemophilus influenzae* şi bacili Gram negativi. Tratamentul recomandat este injectabil şi include asocierea de macrolidă sau flurochinolonă antistreptococică + beta-lactamină (cefalosporină de generaţia a III-a – ceftriaxonă, cefotaxim – sau aminopenicilină/inhibitor de beta-lactamază – ex. amoxicilină + clavulanat – sau imipenem)[19, 20].

În cazul existenţei unor factori de risc pentru etiologia cu *Pseudomonas aeruginosa* (boala bronhopulmonară structurală, malnutriţie, corticoterapie cronică, tratamente antibiotice prealabile prelungite), din cauza mortalităţii foarte mari a acestui tip de pneumonie tratamentul trebuie să cuprindă minimum 2 antibiotice cu acţiune eficientă antipiocianică. Se pot administra fie asocierea ciprofloxacină + beta-lactamină antipiocianică şi antipneumococică (imipenem, meropenem, cefepimă, piperacilină + tazobactam) sau o asociere de macrolidă sau fluorochinolonă «respiratorie» + beta-lactamină antipneumococică (imipenem, meropenem, cefepimă, piperacilină + tazobactam) şi antipiocianică + aminoglicozidă[19, 20].

Tratamentul adjuvant. Hidratarea corectă e cea mai eficientă metodă de fluidificare a secreţiilor, pentru a favoriza eliminarea lor. Medicamentele expectorante nu sunt recomandate.

Antitusivele de tip central (codeine) sunt indicate în cazul pacienţilor cu paroxisme severe de tuse, care induc oboseală musculară respiratorie sau durere toracică. Administrarea de oxigen e indicată în cazul prezenţei hipoxemiei. Ventilaţia asistată e rezervată pentru cazurile cu hipoventilaţie alveolară (hipercapnie cu acidoză respiratorie decompensată).

Existenţa unei pleurezii asociate impune puncţia pleurală şi examenul lichidului pleural pentru diferenţierea pleureziei parapneumonice de empiemul pleural.

Evoluţie. Supraveghere

Evoluţia pneumoniei este foarte dinamică, fiind dependentă de germenul cauzal.

Eficienţa tratamentului antibiotic iniţial şi caracteristicile gazdei. Aprecierea evoluţiei unui pacient cu penumonie este complicată suplimentar de imprecizia diagnosticului de pneumonie, a identificării agentului patogen şi de caracterul empiric al tratamentului iniţial (şi deci nerecunoaşterea gradului său de eficienţă).

Evoluţia obişnuită a unei pneumonii bacteriene sub tratament antibiotic eficient este favorabilă şi constă în ameliorarea până la dispariţie a simptomelor şi normalizarea constantelor vitale (temperatură, alură ventriculară, TA, frecvenţa respiratorie şi gradul de oxigenare al creierului) în câteva săptămâni. O evoluţie în afara acestor parametri ridică o serie de suspiciuni:

– Terapie ineficientă (germen constituţional rezistent, ex. pneumococ rezistent la penicilină).

– Factori care ţin de gazdă şi determină o evoluţie prelungită.

– Prezenţa unei alte afecţiuni: diagnostic eronat.

– O boală subiacentă (deseori favorizează apariţia pneumoniei) care modifică evoluţia bolii.

– O complicaţie a pneumoniei (ex. pleurezie parapneumonică sau empiem).

Evoluţia iniţială (primele 3-5 zile) este esenţială pentru aprecierea eficienţei tratamentului antibiotic. Elementele cele mai importante în urmărire sunt cele clinice: starea generală, apetitul, temperatura, alura ventriculară, TA, frecvenţa respiratorie, gradul de oxigenare al sângelui (saturaţia periferică sau presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial). Normalizarea sau ameliorarea netă şi semnificativă a acestor parametri, în contextul unei ameliorări a celorlalte simptome şi respectiv a unei imagini radiologice staţionare sau uşor ameliorate, semnalează o evoluţie favorabilă şi deci un tratament antibiotic eficient. De menţionat că imaginea radiologică se poate extinde uşor în primele 24-48 de ore, mai frecvent în cazurile de deshidratare iniţială sau în anumite etiologii *(Legionella)*, fără ca acest lucru să traducă o evoluţie nefavorabilă[20, 21].

Absenţa ameliorării parametrilor (sau agravarea lor) şi/sau extensia sau agravarea lor presupune reevaluarea cazului:

– tratamentul antibiotic trebuie schimbat; de regulă, în primele 72 de ore nu se modifică, doar dacă se constată agravarea semnificativă a tabloului clinic;

– diagnosticul de pneumonie este greşit şi, în consecinţă, trebuie reconsiderat cazul cu bateria de investigaţii care decurg. Se recomandă endoscopia bronşică cu lavaj bronşioloalveolar, borsaj protejat sau biopsie transbronşică sau chiar biopsia pulmonară prin toracoscopie videoasistată sau toracotomie exploratorie.

Supravegherea ulterioară, după ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice, presupune radiografii seriate pentru aprecierea rezoluţiei imaginii radiologice. Involuţia radiologică este raportată la germenul implicat, dar şi la factorii ce ţin de gazdă.

Factorii de risc pentru o rezoluţie întârziată pot fi: etiologia cu *Legionella pneumophila* (faţă de *S. pneumoniae, Mycoplasma* şi *Chlamydia pneumoniae*) vârsta înaintată, alcoolism, BPCO, diabet zaharat, afectarea multilobulară, bacteriemia. În plus, prezenţa unui status imun alterat (inclusiv din cauza tratamentului cu corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare) prelungeşte durata resorbţiei anomaliilor radiologice. Un studiu asupra resorbţiei radiologice a pneumoniei comunitare, indiferent de etiologie şi severitate, a indicat o resorbţie completă în 67% din cazuri la 4 săptămâni, în 73% din cazuri la 6 săptămâni şi în 85% din cazuri la 8 săptămâni de la iniţierea tratamentului antibiotic. De aceea, se recomandă radiografie pulmonară de control la 4 săptămâni. Cu o rezoluţie completă, pacientul este considerat vindecat. Dacă persistă anomalia radiologică, supravegherea poate dura până la 8 săptămâni. Se poate recurge la biopsie pulmonară dacă se înregistrează o rezoluţie incompletă în decurs de 4- săptămâni. O cauză frecventă poate să fie obstrucţia mecanică a bronşiei aferente teritoriului pneumonic (mai frecvent prin neoplasm, în special la fumători de peste 50 ani) şi un corp străin (la copii)[20, 21].

O situaţie particulară este reprezentată de pneumonia recurentă, care se defineşte ca reapariţia unui episod pneumonic, după vindecarea completă a celui anterior. Cauzele pot fi:

– locale
– boli respiratorii ce pot mima o pneumonie recurentă
– boală sistemică
– bronşiectazii difuze.

Pacientul cu pneumonie comunitară trebuie supravegheat intensiv în primele 48-72 ore (sau poate în primele 5 zile) pentru certificarea evoluţiei favorabile şi aprecierea eficienţei tratamentului antibiotic. Reevaluarea la 48-72 de ore sau 5 zile este esen-

ţială atât în ambulator, cât şi în spital. Ulterior se recomandă urmărirea pacientului cu efectuarea de radiografii la 2 şi 4 săptămâni pentru verificarea completă (clinică şi radiologică) a pneumoniei[21].

Bibliografie

1. Harrison's Principles of Medical Internal, Dan L. Longo, MD (Boston, MA,) 16th edition, part nine, cap. 239, p.1528-1541.
2. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 UPDATE, John Macfarlane (Chairman and Editor).
3. Pneumonia: Review of Guidelines, Raja Dhar, supplement to Japi – January 2012; vol.60.
4. American Thoracic Society Documents of Adults with Hospital- acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia.
5. Thorax 2001: 56 (supplIV) - A 2004 Pneumonia Guidelines update document has been produced by the BTS as part of the commitment to provide interim guidelines reviews.
6. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia In Adults - Lionel A. Mandell et al.
7. British Thoracic Society- Standard of Care Committee-Guidelines Production Manual, 1 July 2012.
8. Waites KB, Saubolle MA, Talkington DF et al: Cumitech 10A: Laboratory Diagnosis of Upper Respiratory Tract Infections (Sharp SE, coord ed.) Washington, DC:ASM Press, 2006.
9. Miron A. Bogdan (sub redacţia) – Pneumologia, Ed. Universitară "Carol Davila" Bucuresti, 2008, pag. 97-118.
10. Hah HH, Beaty HN: Transtraheal aspiration in the evaluation of patiens with pneumonia. Ann Intern Med. 72:183-187, 1970.
11. Spencer RC, Philp JR: Effect of previous antimicrobial therapy on bacteriological findings in patients with primary pneumonia, Lancet 2: 349-350, 1973.
12. Costello M, Yungbluth M: Viral Infections. In McPherson RA, Pincus MR (eds): Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (21st ed) Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007, pp.975-999.
13. Van de Eeden MM, Vlaspolder F, de Graaff, CS, et al: Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low-and high patients with community- acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 24:241- 249, 2005.
14. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ et al: American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA,) Guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and heath-care-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 171: 388-416, 2005
15. Huchon G, Woodhead M – Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infection. Eur Respir. J, 1998; 11:986-991.
16. Niederman MS, Mandell LA, Grossman RF et al.- Canadian guidelines for the initial management of the community-acquired pneumonia: an evidence-based updata by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society, Clin Infectious Dis, 2000: 31: 383-421.
17. Halm EA, Tertein AS – Management of community-acquired pneumonia, New Engl Med, 2002: 347:2039-2045.
18. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al – A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. New Engl J Med, 1997; 336:243-250.
19. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ – Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med, 1991; 115: 428-436.
20. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD - Infectious disease of the lung. In Synopsis of Disease of the Chest. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994:287-391.
21. Marrie TJ – Acute bronchitis and community-acquired pneumonia. In: Fishman AP et al (eds). Pulmonary disease and disorders. McGraw-Hill, New York 1998; p.1985-1996.

3. ASTMUL BRONŞIC

Mimi Nițu, Mihai Olteanu, Ramona Teodorescu, Eugen Florin Georgescu

Definiţie, epidemiologie

Astmul este o boală heterogenă caracterizată prin inflamaţia cronică a căilor aeriene în care participă numeroase tipuri de celule. Acest proces inflamator determină la indivizii susceptibili episoade recurente de wheezing, dispnee, constricţie toracică şi tuse, în special noaptea şi/sau dimineaţa devreme. Aceste manifestări se asociază cu obstrucţie difuză de căi aeriene, variabilă şi cel puţin reversibilă spontan sau sub tratament[1].

La nivel mondial există aproximativ 300 milioane de cazuri de astm clinic manifest, afectând intre 1-18% din populaţie în funcţie de regiune. Astmul este responsabil de 250.000 decese anuale în întreaga lume[2]. Există o distribuţie diferită pe sexe, cu o frecvenţă mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1) după care această diferenţă dispare. În Romania, procentul cazurilor de astm clinic manifest este de 1,5%, raportat la populaţia ţării, cu 14,7 decese la 100.000 astmatici. Există o distribuţie diferită pe sexe, o frecvenţă mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1) după care această diferenţă dispare[2, 3, 4].

Etiologie

Au fost identificaţi numeroşi factori de risc implicaţi în apariţia şi agravarea (exacerbarea) acestuia[5, 6].

Factorii de risc implicaţi în apariţia astmului sunt:

• *factori predispozanţi* – predispun la apariţia bolii. *Atopia* este definită ca predispoziţia genetică de a dezvolta un răspuns mediat de IgE la aeroalergenii obişnuiţi. Atopia se caracterizează prin prezenţa inconstantă a bolilor atopice (rinita alergică, dermatita atopică, urticarie sau astm alergic), prin teste cutanate pozitive la aeroalergeni obişnuiţi şi prin prezenţa în sânge a nivelurilor crescute de IgE pentru aceştia cât şi a IgE totale;

• *factori cauzali* – determină apariţia bolii la indivizii predispuşi.

Aceştia sunt aeroalergenii, sensibilizanţii profesionali, aspirina şi AINS (antiinflamatoarele nesteroidiene).

Aeroalergenii frecvent incriminaţi sunt:

Alergenii din aerul atmosferic care sensibilizează subiecţii atopici prin stimularea clonelor specifice de limfocite Th2 şi producţia de IgE specific.

Alergenii de interior provin de la acarieni domestici, animale de casă, gândaci şi fungi.

Alergenii de exterior cel mai frecvent implicaţi sunt polenurile şi fungii proveniţi în cea mai mare măsură din arbori, ierburi şi buruieni.

Sensibilizanţii profesionali. Au fost identificaţi peste 300 sensibilizanţi profesionali care sunt *naturali*: făina, excremente de animale sau păsări, pene de păsări, aspergillus, polenuri, acarieni, proteine din ou, scoici sau *substanţe chimice anorganice* (săruri de platină, nichel, crom, cobalt) şi *organice* (medicamente, dezinfectante, formaldehida).

Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene. Intoleranţa la aspirină odată dezvoltată persistă toată viaţa;

• *factori adjuvanţi* – favorizează apariţia bolii în cazul expunerii indivizilor predispuşi la factori cauzali: *expunerile pasive ale copiilor la fumul de ţigară, poluanţii aerieni de exterior, poluanţii aerieni de interior, infecţiile respiratorii virale, obezitatea* (prin efectul obezităţii asupra mecanicii pulmonare şi mediatorii inflamatori secretaţi de ţesutul adipos - adipokine)[1, 6, 7].

Clasificare fenotipică

În Ghidul GINA 2015 sunt descrise mai multe fenotipuri de astm bronşic:

Astmul alergic - cel mai frecvent întâlnit, cu debut în copilărie, asociat cu un istoric personal sau familial de boli alergice. Răspuns favorabil la terapia cu corticosteroizi inhalatori;

Astmul non-alergic - rar asociat cu boli alergice. Răspuns mai slab la terapia cu corticosteroizi inhalatori;

Astmul cu debut tardiv - frecvent la femei, debut la vârstă adultă. Răspund la doze mari de corticosteroizi inhalatori, uneori refractari la tratament;

Astmul cu limitare fixă a fluxului de aer;

Astmul asociat cu obezitatea.

Patogenie

Elementele esenţiale ale patogeniei astmatice sunt: răspunsul imun la aeroalergeni, inflamaţia acută a căilor aeriene, inflamaţia cronică a căilor aeriene (elementul definitoriu al bolii astmatice), remodelarea căilor aeriene şi elementele genetice care predispun la apariţia bolii[1, 7, 8].

Răspunsul imun la alergeni

În mod cu totul particular, la bolnavii astmatici se selecţionează şi se activează în bronhii o subpopulaţie de LTh-LTh2 caracterizate prin profilul specific de mediatori eliberaţi (citokine codificate de gene situate pe cromozomul 5).

Marca imunologică a astmului alergic este producţia excesivă de citokine tip Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 şi IL-13, GM-CSF*) că răspuns la un alergen.* Prin IL-3 sunt stimulate mastocitele, prin IL-5 şi prin GM-CSF se recrutează şi se activează eozinofilele, iar IL-4 esta responsabilă de apariţia unei clone de limfocite B secretoare de IgE specific pentru alergenul respectiv (figura 3.1).

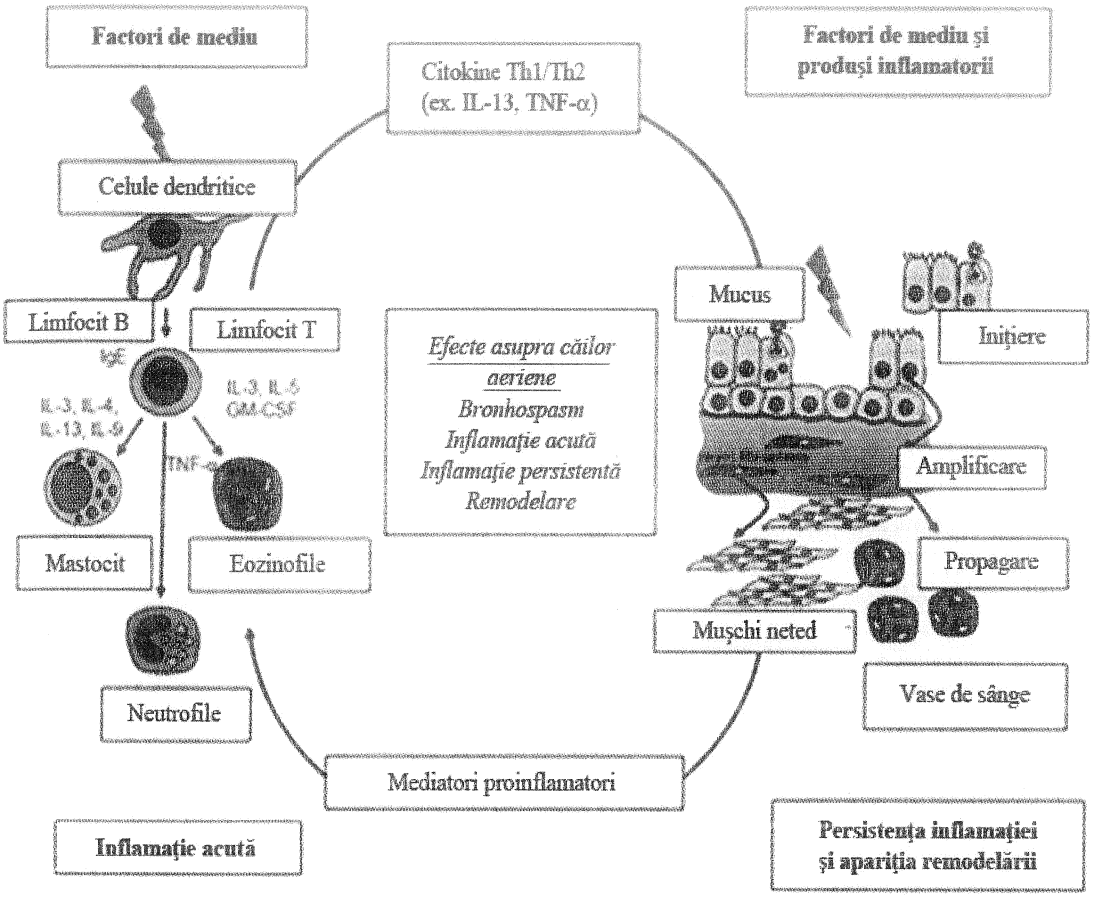

Figura 3.1. Patogenia astmului bronşic (adaptare după Ghidul pentru Diagnosticul şi Managementul Astmului 2007, U.S National Heart, Lung and Blood Institute).

IgE specific secretate sunt citofile şi se leagă de receptorii cu afinitate mare (FceRI) care se găsesc în special pe suprafaţa mastocitelor şi a bazofilelor, şi de receptorii cu afinitate mică (FceRII) ce se găsesc pe suprafaţa macrofagelor, eozinofilelor şi a altor celule[7-10].

Inflamaţia acută alergică a căilor aeriene

La contactele ulterioare cu alergenul acesta se plasează la capătul liber al IgE fixate pe receptorii cu afinitate mare (FceRI), în special la suprafaţa mastocitelor inducând activarea şi "degranularea mastocitară" cu eliberarea de mediatori preformaţi din granulele citoplasmatice (histamina, bradikinina, triptaza şi carboxipeptidaza A, ECF-factorul chemotactic pentru eozinofil). Concomitent sunt eliberaţi şi mediatori constituiţi pe loc, cei mai importanţi fiind metabolitii acidului arahidonic proveniţi pe calea ciclooxigenazei: prostaglandine (PGD2, PGF2) şi tromboxani (TxA2). Toţi aceşti mediatori induc contracţia muşchiului neted bronşic (histamina,PGD2,PGF2 şi TxA2), secreţie de mucus (histamina), vasodilataţie cu extravazare plasmatică la nivelul microcirculaţiei bronşice şi edem al peretelui căilor aeriene (histamina şi kinine), conducând la îngustarea lumenului şi obstrucţia difuză a căilor aeriene (figura 3.1).

Acestea caracterizează *reacţia alergică de tip imediat (precoce)* care apare în câteva minute de la contactul cu alergenul şi durează aproximativ 30 minute[1, 10].

Reacţia tardivă se produce la 6-9 ore de la provocarea alergenică şi constă în apariţia unui infiltrat inflamator important în submucoasa bronşică prin recrutarea şi activarea eozinofilelor, celulelor Th2, bazofilelor, neutrofilelor şi macrofagelor. Recrutarea eozinofilelor (şi a altor celule inflamatorii) din cadrul reacţiei tardive este un element persistent în cadrul inflamaţiei cronice a căilor aeriene[9].

Inflamaţia cronică a căilor aeriene

Eozinofilele sunt considerate efectorul principal în inflamaţia cronică persistentă din astm acţionând prin intermediul următorilor mediatori: *mediatori preformaţi* (MBP-proteina bazică majoră, ECP-proteina cationică eozinofilică, EPO-peroxidaza eozinofilică, şi EDN - neuropeptidaza derivată din eozinofil), *radicali liberi derivaţi din oxigen* (RLDO), *derivaţi ai metabolismului acidului arahidonic* (în principal cisteinleucotrienele), *factori de creştere fibrogenici şi citokine LTh2 - like* (IL3, IL5, GM-CSF) – (figura 3.1).

Mediatorii principali ai reacţiei de tip tardiv sunt cisteinleucotrienele acţionând prin: bronhoconstricţie (efect bronhoconstrictor de 1000 de ori mai intens decât al histaminei), vasodilataţie cu creşterea permeabilităţii şi exsudare plasmatică cu edem, creşterea secreţiei de mucus şi hiperreactivitate bronşică.

Particulare pentru reacţia tardivă sunt efectele citotoxice asupra epiteliului bronşic, în special ale MBP şi RLDO, iar stimularea miofibroblastelor cu sinteza de fibronectină şi colagen, contribuie la procesul de remodelare bronşică[1, 9, 10].

Remodelarea căilor aeriene este definită ca alterarea structurii căilor aeriene determinată de prezenţa procesului inflamator cronic şi constă în: creşterea masei musculare prin hiperplazie şi hipertrofie, hipertrofia glandelor mucoase, îngroşarea laminei reticularis prin depunerea de colagen sub membrana bazală şi dilatarea vaselor sanguine subepiteliale (figura 3.1).

Predispoziţia genetică a astmului - susţinută de agregarea cazurilor de astm în anumite familii[2, 3].

Fiziopatologie

Elementul central în astm este *limitarea fluxului de aer în căile aeriene* ca urmare a îngustării calibrului lor, apărută pe fondul hiperreactivităţii bronşice (HRB)[1, 2].

Mecanismele îngustării calibrului bronşic (obstrucţia) cu limitarea fluxului de aer sunt: bronhoconstrictia (pe fondul HRB), hipersecreţia de mucus cu formarea de dopuri intraluminale, exsudatul inflamator intraluminal, edemul peretelui bronşic şi remodelarea peretelui bronşic.

Limitarea fluxului de aer are corespondent funcţional *sindromul obstructiv* definit prin creşterea rezistenţei la flux şi scăderea debitelor expiratorii instantanee şi medii (figura 3.2).

Obstrucţia din astmul bronşic se caracterizează prin: *reversibilitate s*pontan sau după un medicament bronhodilatator (ameliorarea cu peste 12% faţă de valorile iniţiale) şi *variabilitate în timp* (valori mult modificate la interval de minute, ore, inclusiv pe parcursul aceleiaşi zile), cel mai bine evidenţiată prin monitorizarea PEF (figura 3.2). În obstrucţiile moderate sau severe se asociază *hiperinflaţia* când cresc volumele pulmonare (volumul rezidual în special), iar volumele mobilizabile pot scădea (capacitatea vitală)[11].

O altă caracteristică a astmului este *hiperreactivitatea bronşică* la o varietate de stimuli adică sensibilitate anormal crescută a arborelui traheobronşic la diverşi stimuli ce are ca răspuns îngustarea lumenului căilor aeriene la contactul cu aceştia[11, 12].

Obstrucţia căilor aeriene din astm se însoţeşte de hipoxemie, iar hiperventilaţia determinată de hipoxemie tinde să scadă nivelul $PaCO_2$ (hipocapnie). Transferul gazos prin membrana alveolocapilară este în mod caracteristic nemodificat în astm, criteriu de diagnostic diferenţial cu BPOC (transfer gazos scăzut, proporţional cu gradul de emfizem)[11-13].

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de astm bronşic presupune 3 etape succesive:

1. **Suspiciunea clinică de astm**

Tabloul clinic în astm este polimorf, relativ nespecific şi întotdeauna foarte variabil în timp. *Dispneea*, descrisă ca dificultate la expir (dispnee expiratorie) este de obicei simptomul dominant în astm fiind rareori absentă (astmul tusiv). *Wheezingul* - respiraţia şuierătoare, predominant în expir, audibilă la gură, este un simptom frecvent întâlnit, relativ specific astmului (prezent şi în alte boli obstructive). *Tusea* este frecvent întâlnită, rareori izolată (astm tusiv). Este neproductivă şi chinuitoare, uneori cu expectoraţie dificilă, în cantitate mică, de obicei spre sfârşitul crizei de astm. Sputa, de obicei albă spumoasă, poate avea şi un aspect aparent purulent din cauza numărului mare de celule inflamatorii (eozinofile), pretând la confuzia cu o infecţie de căi respiratorii. *Senzaţia de constricţie toracică* este descrisă ca apăsare sau strângere la nivelul cutiei toracice, de cele mai multe ori concentric bazal, care aparent împiedică inspirul adânc.

Simptomele astmatice au următoarele caractere: *variabilitate* în timp (apar sau se declanşează în prezenţa unui factor declanşator sau aparent spontan şi se ameliorează sau dispar spontan sau sub tratament); *apariţia* mai frecventă noaptea şi dimineaţa devreme (dar şi ziua); *prezenţa unui factor declanşator*[1, 3, 13].

Sunt descrise anumite forme particulare de astm bronşic: Astmul tusiv care se manifestă aproape exclusiv prin tuse neproductivă (sau slab productivă), chinuitoare, predominant nocturnă; *Astmul indus de efort* – bronhospasmul apare frecvent la efort şi poate fi prevenit prin medicaţie inhalatorie bronhodilatatoare anterior efortului; *Astmul indus de aspirină*: debut cu simptome nazale şi evoluţie ulterioară spre apariţia polipozei nazale (triada Widal); *Astmul profesional* caracterizat prin ameliorarea simptomelor în zilele nelucrătoare şi agravarea lor în mediul profesional. *Astmul în sarcină* se poate ameliora la o treime din cazuri (formele uşoare), iar la o treime se poate agrava[1-3, 14].

Examenul fizic pune în evidenţă semnele de obstrucţie bronşică (expir prelungit, raluri sibilante şi uneori ronflante difuze) şi hiperinflaţie (torace cu diametre anteroposterior şi lateral mărite şi respectiv diminuarea murmurului vezicular în obstrucţiile severe). Frecvenţa respiratorie este normală, uşor scăzută sau uşor crescută. Examenul fizic normal nu exclude astmul (bolnavul se află în afara perioadelor de obstrucţie sau obstrucţia este foarte uşoară).

2. **Testarea spirometrică a funcţiei pulmonare - confirmă diagnosticul de astm bronşic**

Modificarea funcţională caracteristică astmului este *sindromul obstructiv reversibil.*

Sindromul obstructiv este definit prin VEMS scăzut şi indice Tiffeneau (raport VEMS/CVF) scăzut, sub 70%. CVF poate fi normală sau scăzută (din cauza hiperinflaţiei pulmonare cu creşterea volumului rezidual), dar VEMS/CVF rămâne întotdeauna <70%. Prezenţa sindromului obstructiv reversibil în contextul suspiciunii clinice de astm este suficient pentru diagnosticul de astm (figura 3.2). *Reversibilitatea obstrucţiei* poate fi demonstrată prin creşterea VEMS cu peste 12% (şi minim 200 ml) după administrarea inhalatorie a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acţiune (400 mg salbutamol inhalator) – (Figura 3.2).[2, 8, 9, 13, 14]

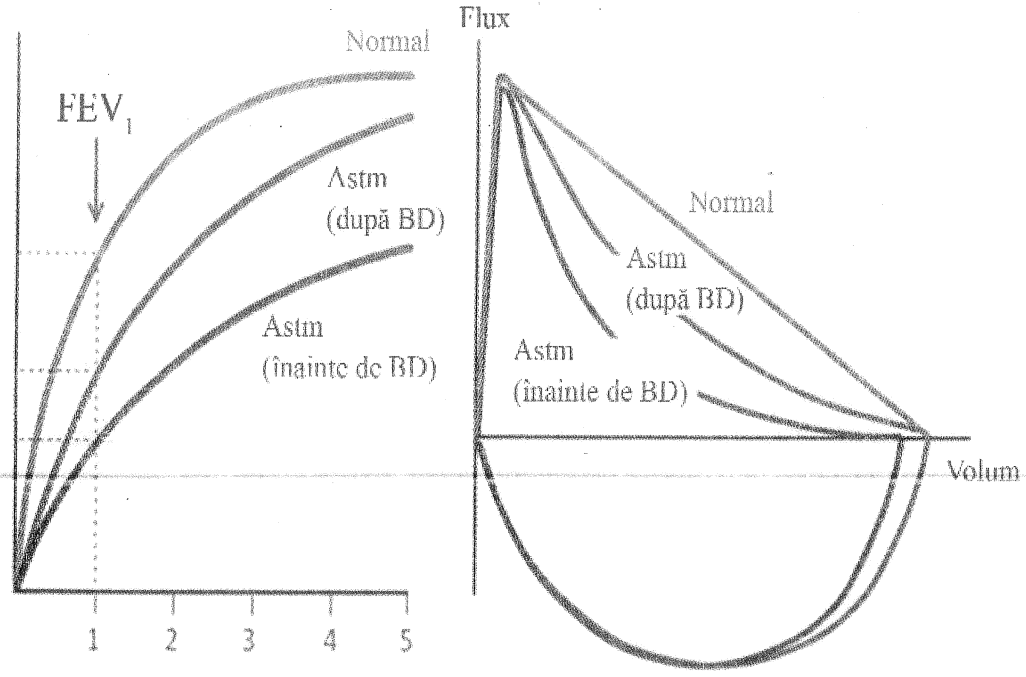

Figura 3.2. Spirometria în astm.

Hiperreactivitatea bronşică (HRB) la o varietate de stimuli poate fi evidenţiată prin determinarea concentraţiei/dozei de agent bronhoconstrictor care determină o scădere a VEMS cu 20% (PC_{20} sau PD_{20}). Hiperreactivitatea bronşică nu este specifică astmului (prezentă şi în BPOC, după infecţii virale la atopicii nonastmatici)[11, 13, 15, 16].

Variabilitatea PEF. PEF (peak expiratory flow) este debitul expirator instantaneu de vârf ce poate fi măsurat spirometric (pe curba flux - volum) sau cu ajutorul unui dispozitiv mecanic numit peakflowmetru. Se consideră că variabilitatea PEF este indicatorul fiabil al variabilităţii obstrucţiei, caracteristică astmului. Variabilitatea zilnică a PEF se calculează după formula: $DPEF= (PEF_{max}-PEF_{min})/(PEF_{max}+PEF_{min})/2$. O variabilitate zilnică de peste 20% este considerată diagnostică pentru astm în contextul unei suspiciuni clinice de astm.

Clasificarea este înainte de începerea tratamentului de fond, iar o singură caracteristică este suficientă pentru încadrarea într-o treaptă superioară de severitate (tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Clasificarea astmului în funcţie de severitate [2, 4, 17]

Astm	Simptome	Simptome nocturne	Funcţie pulmonară	Consumul de beta2 agonist
Treapta1 Intermitent	Simptome <2 ori/săpt Asimptomatic cu PEF normal între exacerbari Exacerbări scurte (ore-zile)	<2 ori/lună	VEMS sau PEF ≥80% din prezis Variabilitatea PEF <20%	Mai rar de 3-4 ori/săpt
Treapta 2 Persistent uşor	Simptome mai des de 2 ori/săpt, dar nu zilnice Exacerbările pot afecta activitatea	>2 ori/lună	VEMS sau PEF ≥80% din prezis Variabilitatea PEF 20-30%	Mai multe ori/săpt
Treapta 3 Persistent moderat	Simptome zilnice Exacerbările afectează activitatea Exacerbările mai des de 2 zile pot dura zile	O dată/săptămână	VEMS sau PEF 60-80% prezis Variabilitatea PEF >30%	Zilnic
Treapta 4 Persistent sever	Simptome continue Activitate fizică limitată Exacerbări frecvente	Frecvente	VEMS sau PEF <60% din prezis Variabilitatea PEF >30%	De mai multe ori/zi

Tabelul 3.2. Clasificarea astmului în funcţie de severitate (după adminstrarea tratamentului de fond)[2, 4, 17].

	Controlat	Parţial controlat	Necontrolat
Simptome diurne	≤2 ocazii/săptămână	2 ocazii/săptămână	Trei sau mai multe caracteristici de astm parţial controlat prezente în orice săptămână
Limitarea activităţii	Absenta	Prezenta	
Simptome nocturne	Absente	Prezente	
Consum de β2 agonist la nevoie	≤2 ocazii/saptamana	2 ocazii/săptămână	
Funcţia pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	<80% din valoarea cea mai bună (sau prezisa)	
Exacerbări	Absente	≥ una în ultimul an*	Una în fiecare săptămână**

*o exacerbare sau mai multe în ultimul an includ automat pacientul în categoria parţial controlat, indiferent de alte caracteristici şi obligă la reconsiderarea tratamentului
**o săptămână cu exacerbare este prin definiţie o săptămână necontrolată

Aceasta este clasificarea folosită la evaluările ce urmează iniţierii terapiei de fond, după stabilirea diagnosticului de astm bronşic (tabelul 3.2).

3. Diagnosticul diferenţial al astmului

Wheezingul la copiii mici are cauze multiple, apare frecvent în contextul unei infecţii respiratorii. Conduita corectă este tratarea tuturor episoadelor de wheezing, eventual tratament cronic preventiv cu amânarea diagnosticului de astm după vârsta de 5 ani[13, 14, 15].

Disfuncţia de coardă vocală apare în special la adulţii tineri putând mima perfect astmul. Diagnosticul poate fi obiectivat prin vizualizarea corzilor vocale.

BPOC-ul este principalul diagnostic diferenţial la adult, mai dificil la fumători. Argumente pentru BPOC sunt: vârstă >40 ani, expunerea la noxe profesionale, istoric îndelungat de bronşită cronică şi exacerbări frecvente în context sugestiv de infecţii respiratorii. Funcţional respirator este definit prin sindrom obstructiv ireversibil sau parţial reversibil cu hiperinflaţie şi diminuarea semnificativă a transferului gazos prin membrana alveolocapilară (componenta emfizematoasă)[5, 6].

Alte boli care intră în diagnosticul diferenţial al astmului sunt: rinita alergică şi sinuzita, obstrucţie de căi aeriene mari prin corpi străini sau stenoze (adenopatii, tumori), bronşiolită constrictivă, refluxul gastroesofagian, alveolita alergică extrinsecă, insuficienţa cardiacă stângă, tuse medicamentoasă (la IECA)[16].

Principii de tratament

Medicaţia folosită în astmul bronşic poate fi împărţită în două categorii:

1. medicaţia cu acţiune rapidă sau "*medicaţia de salvare*" (β2-agoniştii cu durată scurtă de acţiune şi anticolinergice);

2. medicaţia cu acţiune de durată "*medicaţia de control pe termen lung*" (β2-agoniştii cu durată lungă de acţiune, metilxantinele, glucocorticoizii, inhibitorii de leucotriene, agenţii stabilizatori ai mastocitelor).

Stimulanţii adrenergici

β2-agoniştii de scurtă durată (BADSA) - acţiunea se instalează rapid (5-15 min) şi sunt folosiţi în criza de bronhospasm. Efectul bronhodilatator durează 4-6 ore şi prezintă efecte secundare minime la supradozaj asupra frecvenţei cardiace şi a presiunii arteriale. Se apreciază că 2 pufuri de 3-4 ori/zi de BADSA ar fi o doză suficientă pentru controlul bronhospasmului.

β2-agoniştii de lungă durată (BADLA) – acţiunea se instalează lent (15-30 min) şi de aceea nu se utilizează în criza de bronhospasm. Efectul bronhodilatator durează ≥12 ore şi doza zilnică este de 50-100 μg. Prezentând o mare selectivitate pentru receptorii β2 au efecte secundare foarte reduse. Sunt indicaţi în special la pacienţii care necesită administrare zilnică de BADSA, în astmul cu manifestări nocturne şi în cel indus de efort[2, 17].

Anticolinergicele

Au un efect bronhodilatator mai slab şi mai tardiv. Sunt indicate la pacienţii cu afecţiuni cardiace coexistente la care β2-mimeticele şi metilxantinele pot fi contraindicate, în formele cu hipersecreţie bronşică sau cu manifestări nocturne. Asocierea cu β2-mimeticele are efect aditiv. Efectele lor secundare nedorite sunt: gust „metalic", retenţie urinară, constipaţie, uscarea secreţiilor bronşice, acutizarea glaucomului.

Bromura de ipratropium este un anticolinergic cu durată scurtă de acţiune al cărei efect se instalează în 30-60 de min şi durează 6-8 ore.

Tiotropiumul este un anticolinergic de lungă durată, al cărui efect durează 24 ore.

Metilxantinele

Sunt inhibitori nespecifici ai tuturor subtipurilor de fosfodiesterază cu creşterea AMPc. Dozele terapeutice stimulează ventilaţia, potenţează contractilitatea diafragmului, cresc debitul cardiac, cresc funcţia musculaturii inspiratorii.

De curând s-a descoperit şi faptul că teofilinele activează enzima nucleară histon-deacetilaza-2 care are un rol cheie în comutarea sensului de activare al genelor inflamatorii. Utilizarea lor este controversată datorită efectelor secundare: cefalee, insomnie, nervozitate, greaţă, vărsături şi anorexie. Dozele terapeutice eficace (10-20 μg/ml) sunt apropiate de dozele toxice (30 μg/ml), iar preparatele moderne cu eliberare lentă au eliminat această deficienţă, oferind niveluri plasmatice mai stabile.

Glucocorticoizii (CS)

Reprezintă medicaţia anti-inflamatorie care reduce numărul celulelor inflamatorii precum şi activarea lor la nivelul căilor aeriene, urmate de reducerea hiperreflectivităţii bronşice. Reprezintă medicaţia de elecţie a astmului, atât în perioadele de acutizare, cât şi în perioada de acalmie. Corticosteroizii inhalatori (CSI) sunt indicaţi la pacienţii cu simptome persistente contribuind la controlul inflamaţiei cu prevenirea apariţiei simptomelor pe termen lung; reduc necesarul de CS orali, scad numărul de exacerbări şi previn spitalizările ameliorând astfel prognosticul bolii şi calitatea vieţii. Cele mai importante efecte secundare sunt cele locale: candidoza oro-faringiană (care poate fi prevenită prin folosirea unui spacer şi/sau gargară cu apă simplă sau bicarbonatată după fiecare inhalare) şi disfonia.

Efectele secundare sistemice (supresia corticosuprarenalei, cataracta, încetinirea creşterii la copii, interferenţa cu metabolismul osos şi purpura) apar numai la doze mari (peste 1500 μg/zi) folosite pe perioade lungi (în general peste 6 luni).

Schema de administrare a CS inhalatori se adaptează în funcţie de gradul de severitate al bolii şi de răspunsul terapeutic. Actual se utilizează cu succes CSI asociaţi cu bronhodilatatoare de lungă durată cu care acţionează sinergic şi îşi potenţează reciproc acţiunea farmacologică (ex. budesonid + formoterol sau fluticazonă + salmeterol).

Situaţiile care le limitează utilizarea: tulburări psihice, gastrita hemoragică, ulcerul gastric/duodenal, cataracta, obezitatea, miopatia cortizonică, osteoporoza şi fracturile (în special la femei post-menopauză), hipertensiunea arterială, întârzierea creşterii la copii[17].

Inhibitorii de leukotriene

Blochează efectul bronhoconstrictor şi proinflamator al leukotrienelor în căile aeriene prin două mecanisme: a) inhibarea sintezei tuturor leukotrienelor prin inhibarea 5-lipooxigenazei; b) blocarea acţiunii leukotrienelor la nivelul receptorilor situaţi pe mucoasa bronşică (montelukast). Sunt utili în astmul la efort şi în diminuarea simptomelor nocturne, dar au o acţiune limitată împotriva alergenilor.

Anti-IgE

Omalizumabul este un blocant de anticorpi care inhibă reacţiile mediate IgE, reducând numărul de exacerbări la pacienţii cu astm sever şi ameliorând controlul astmului. Omalizumabul se administrează în injecţii subcutanate la fiecare 2-4 săptămâni şi pare să nu aibă efecte secundare semnificative.

Clasificarea astmului:

Ghidul GINA 2015 consideră că severitatea astmului bronşic poate fi evaluată retrospectiv prin nivelul de tratament necesar pentru controlul simptomelor şi exacerbărilor (tabelul 3.3)[2].

Astmul uşor - bine cotrolat de treapta terapeutică 1 şi 2 (nevoie de BADSA sau doze mici de CSI)

Astmul moderat - bine controlat de treapta terapeutică 3 (doze mici de CSI)
Astmul sever - controlat de treapta terapeutică 4/5 (doze mari de CSI) sau rămâne necontrolat.

Tabelul 3.3. Trepte terapeutice în astm

	Medicaţie de salvare	**Medicaţie de control de primă intenţie**	**Medicaţie de control alternativă**
Treapta 1	De preferat BADSA Medicaţie alternativă: anticolinergicele inh., BADSA orale, teofilinele cu durată scurtă de acţiune	Nu e necesară	
Treaptaa 2-a		CS inh. doză mică	Inhibitorii de leukotriene Cromonele
Treapta a 3-a		CS inh. doză mică + BADLA	CS inh. doză mică + anti-leukotriene CS inh. doză mică + teofiline retard
Treapta a 4-a		CS inh. doză medie + BADLA	CS inh. doză medie + BADLA + anti-leukotriene CS inh. doză medie + BADLA + Teofiline retard
Treapta a 5-a		CS orali	Anti-IgE (omalizumab)

GINA 2015 (Global Initiative for Asthma)

Începerea tratamentului de control se va face în treapta a 2-a pentru majoritatea pacienţilor şi în treapta a 3-a numai pentru acei pacienţi care prezintă manifestări similare astmului necontrolat (tabelul 3.3.)[2, 17].

Ajustarea terapiei se va face în funcţie de nivelul de control atins:
1) *controlat* – se va rămâne pe aceeaşi treaptă sau se coboară;
2) *parţial controlat* – se va lua în considerare urcarea unei trepte terapeutice;
3) *necontrolat* – se va urca o treaptă terapeutică;
4) *exacerbare* – se tratează ca exacerbare. Scopul final al acestei stadializări este acela de a adapta în permanenţă tratamentul la nevoile pacientului[2, 17].

Dozele echivalente ale corticosteroizilor inhalatori se găsesc în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Doze echivalente CSI

Corticoid inhalator	**Doza totală zilnică (mcg)**		
	Joasă	**Medie**	**Înaltă**
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

GINA 2015 (Global Initiative for Asthma)

Bibliografie

1. Miron A. Bogdan şi col., Pneumologie, capitolul 21, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2008.

2. GINA 2015 (Global Initiative for Asthma) ghid disponibil la: http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html.
3. John Murray, Jay Nadel and col., Texbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, Capitolul 38.
4. Ghid de managment al astmului GINA 2010, disponibil la www.srp.ro/download-166.htm.
5. Managmentul astmului. Îndrumator pentru implementarea "Ghidului de Management al Astmului în Cabinetul Medicului de Familie", Editura Medicală, Bucureşti 2009.
6. Chronic respiratory diseases, http://www.who.int/respiratory/asthma/en/.
7. European Respiratory Society & European Lung Foundation. European Lung White Book 2003, http://www.ersnet.org/publications/white-books.html.
8. Ghid de management al bolilor pulmonare cronice, diponibil electronic la http://www.ms.ro/documente/Ghid%206_8292_5999.pdf.
9. Harrison, Principiile medicinei interne editia XVIII.
10. *Ghidul pentru Diagnosticul şi Managementul Astmului 2007, U.S National Heart, Lung and Blood Institute.*
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005, American Thoracic Society, disponibil la http://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/PFT2.pdf.
12. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP et al. Risk factors for airway remodeling în asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. Am. J Respir Crit Care Med. 2002.
13. Floare Mimi Nitu, Examenul clinic şi paraclinic al bolnavului respirator, Editura Medicală Universitară, Craiova 2015.
14. Burke H, Leonardi Bee J, Hashim A et al, Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and metaanalysis, Pediatrics 2012.
15. Anderson SD, Indirect challenge tests: Airway hiperresponsiveness în asthma: its measurement and clinical significance, Chest 2010.
16. Book des ECN 2011.
17. Nicolaescu Olimpia, EMCB (Educaţie medicală continuă)-modulul de Pneumologie, 2014.

4. CANCERELE BRONHOPULMONARE

Andrei Cernomaz, Carmen Grigoriu, Mădălina Berlea, Bogdan Grigoriu

Cancerele bronho-pulmonare sunt tumori maligne intratoracice cu punct de plecarla nivelul epiteliului bronșic, cu depistare tardivă în peste 2/3 din cazuri din cauza unei evoluții inițiale pauci– sau asimptomatice.

La nivel pulmonar se pot întâlni cancere bronho-pulmonare (primitive) precum și localizări secundare ale altor cancere, uneori fără ca originea inițială a cancerului să fie cunoscută sau chiar să nu poată fi pusă în evidență în ciuda investigațiilor diagnostice.

În Europa, cancerele bronho-pulmonare (CBP) ocupă unul dintre primele trei locuri ca incidență împreună cu cancerele de sân și colo-rectale, reprezentând 417 mii cazuri noi/an și 12,2% din totalitatea cancerelor, dar sunt prima cauză de deces prin cancer (368 mii cazuri/an și 19,8% din decese)[1, 2]. Raportul bărbați/femei este mai mare de 2. Însă în țările în care fumatul la femei are o prevalență mai înaltă (de exemplu SUA), numărul de cancere bronho-pulmonare la femei îl depășește chiar pe cel al cancerelor de sân, iar raportul bărbați/femei este aproape unitar. Numărul de cazuri este în creștere în țările industrializate (datorită creșterii incidenței la femei) din cauza extinderii obiceiului de a fuma, fiind practic singura localizare neoplazică a cărei incidență continuă să crească. Incidența anuală a cancerului bronho-pulmonar corectată în funcție de vârstă, în Uniunea Europeană, este de 30,2/100000 locuitori, iar mortalitatea de 25,2/100.000 locuitori/an (289.406 cazuri noi și 254.031 decese în 2008). În Romania, cancerul bronho-pulmonar este neoplazia cea mai frecvent diagnosticată cu peste 10 mii cazuri pe an, 14,8% din totalul cancerelor, o incidență de 30/100.000 locuitori, decesele reprezentând 20,4% din mortalitatea prin cancer. Mai mult de jumătate din cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate sau metastatice ale bolii astfel încât, pe plan mondial, supraviețuirea la 5 ani, incluzând toate stadiile de boală, este de aproximativ 15%, mediana supraviețuirii fiind de aproximativ 12 luni sub chimioterapie[1, 2].

I. Factori de risc

1. Fumatul

Fumatul reprezintă principalul factor de risc pentru apariția cancerului bronhopulmonar, numărul de cancere bronho-pulmonare (CBP) urmând îndeaproape, cu o întârziere de aproximativ 20 de ani, curba numărului de fumători. Toate subtipurile de cancer bronhopulmonar sunt asociate fumatului și toate tipurile de consum ale tutunului determină creșterea riscului de cancer bronho-pulmonar deși țigaretele sunt cel mai puternic incriminate datorită faptului că reprezintă modalitatea predominantă de consum. Compoziția fumului de țigară este complexă, multe componente fiind încă insuficient caracterizate ca structură sau capacitate oncogenică. Dintre aceștia cei mai importanți par a fi hidrocarburile aromatice policiclice, N nitros-aminele (în special Nicotine-nitro-

samin-ketona – NNK și *N'-nitrosonornicotina* – NNN), benzenul și aldehidele. Acești compuși își exercită efectele cancerigene atât la nivel pulmonar, cât și la nivelul cavității bucale, laringelui, esofagului, ficatului, vezicii urinare, pancreasului și colului uterin determinând creșterea incidenței cancerelor cu aceste localizări la fumători. Deși mai redus, riscul cancerigen este semnificativ și pentru fumătorii pasivi[3]. Oprirea fumatului este utilă indiferent de momentul acesteia, riscul de a dezvolta un CBP scăzând odată cu creșterea duratei de sevraj; în cazul pacienților ce au dezvoltat CBP răspunsul la tratament este ameliorat și riscul complicațiilor scade în condițiile renunțării la fumat.[4]

2. Expunerea la factori din mediu/profesionali

Un număr ridicat de compuși din mediu, unii legați de expunerea profesională au fost asociați cu riscul de a dezvolta un cancer bronho-pulmonar. Expunerea la azbest, particule de fum diesel, arsenic, nichel, cobalt, crom hexavalent, cadmiu și radon sunt cei mai importanți[5]. Efectul azbestului este unul major atât asupra riscului de a dezvolta un mezoteliom pleural, dar și pentru cancerele bronho-pulmonare și se potențează cu cel al fumului de țigară. Identificarea expunerii la noxe profesionale potențial sau dovedit nocive impune o declarare obligatorie (ca de exemplu în cazul azbestului) sau minim o consultație de medicina muncii pentru a putea stabili gradul lor de implicare și obținerea unor eventuale compensații pentru pacienți. De aceea realizarea unui *curriculum laboris* precis este importantă pentru toți pacienții cu cancere bronho-pulmonare.

3. Alimentația

O serie de studii epidemiologice au lansat ipoteza conform căreia consumul scăzut al unor anumite tipuri de alimente (în principal legume, fructe) sau aportul insuficient al anumitor vitamine cu efect antioxidant ar putea fi asociate unui risc crescut de cancer[6]. Studiile intervenționale nu au permis însă demonstrarea unui efect de reducere al riscului în cazul suplimentării dietei, în unele cazuri aportul exogen de vitamine crescând chiar riscul, acest element fiind probabil rezultatul unui diagnostic mai bun și nefiind legat de aportul de vitamine în sine[7, 8]. Nu există în prezent indicații de modificare a dietei pentru profilaxia primară sau secundară a cancerului bronho-pulmonar în afara asigurării unei alimentații echilibrate și suficiente caloric.

4. Factorii genetici

Nu există astăzi o imagine clară privind anomaliile genetice germinale care sunt strâns asociate cu riscul de cancer bronho-pulmonar deși faptul că doar o parte din pacienții care fumează dezvoltă un cancer bronho-pulmonar sugerează puternic acest lucru[9]. Pacienții fumători care au și un sindrom Li-Fraumeni (o mutație germinală a genei p53) au un risc de 3 ori mai ridicat de a dezvolta un cancer pulmonar decât restul fumătorilor. Polimorfisme ale unor gene implicate în metabolizarea produșilor cancerigeni au fost asociate cu un risc ridicat de a dezvolta un CBP[10]. Același lucru pare a fi valabil pentru genele care reglează ciclul celular sau procesele de reparare ale ADN-ului[11, 12]. Nu există însă astăzi nici o indicație de a realiza o analiză genetică germinală sistematică pentru pacienții cu cancere pulmonare. În schimb, tumorile pulmonare (în special adenocarcinoamele) pot avea anomalii genetice somatice (mutații, inserții/deleții, translocații) care sunt implicate în dezvoltarea celulelor tumorale și care trebuie căutate sistematic deoarece o parte dintre acestea pot beneficia de un tratament specific. Incidența acestor anomalii este mai mare la nefumători[13, 14].

II. Anatomopatologie

1. Clasificare histologică

Clasificarea OMS actuală a fost revizuită ultima dată în 2004 și se bazează exclusiv pe aspectul morfologic din piese chirurgicale (tabelul 4.1)[15]. O reclasificare a adenocarcinoamelor a fost realizată de IASLC/ERS în 2011 și cuprinde indicații utile precizării diagnosticului utilizând biopsii endo-bronșice/citologia (tabelul 4.2)[16]. Principalele modificări aduse sunt:

- Definirea unor leziuni pre-invazive:
  - hiperplazia adenomatoasă atipică
  - adenocarcinom *in situ* (≤3 cm)
- Introducerea noțiunii de adenocarcinom minim invaziv (tumori ≤3 cm, cu creștere predominant lepidică și cu invazie limitată ≤5 mm)
- Renunțarea la entitatea de carcinom bronhiolo-alveolar;
- În cazul carcinoamelor nediferențiate se subliniază importanța orientării către adenocarcinom sau carcinom scuamos pe baza imuno-histochimiei;
- Precizarea algoritmului de interpretare pentru probele de mici dimensiuni (biopsii bronșice, citologii);

Elementele mai noi de biologie moleculară nu au fost încă introduse în clasificările oficiale actuale.

Dintre neoplaziile pulmonare, marea mjoritate sunt reprezentate de tumorile maligne de tip epitelial din care 95% sunt reprezentate de 5 forme histologice majore: 1. Carcinoame scuamoase (epidermoide), 2. Adenocarcinoame, 3. Carcinoame adenoscuamoase, 4. Carcinoame cu celule mari, 5. Carcinoame cu celule mici.

Primele patru tipuri sunt regrupate sub denumirea de carcinoame non microcelulare (non small cell lung cancer - NSCLC, reprezentând 80-85% din cazuri) deoarece în mod istoric au avut o abordare terapeutică similară, în opoziție cu carcinoamele cu celule mici (small cell lung cancer - SCLC) care au un tratament și o evoluție diferite. În cadrul primei categorii se identifică grupul cancerelor non microcelulare non scuamoase (categoriile 2-4) deoarece beneficiază de opțiuni terapeutice specifice. Restul de 5% din tumorile bronho-pulmonare sunt reprezentate de tumori maligne rare de origine epitelială (carcinoame sarcomatoide, tumori carcinoide, tumori similare glandelor salivare), de tumori mezenchimale și ale seriei limfoide precum și alte tumori diverse.

2. Particularități clinice

Carcinoamele scuamoase reprezintă aproximativ 20-25% din cazuri, dar odată cu diminuarea incidenței fumatului numărul lor este în descreștere lentă. Au o localizare predominant centrală și pot fi detectate prin endoscopie și uneori prin examenul citologic al secrețiilor endobronșice.

Adenocarcinomul are o incidență de aproximativ 40% (forma cea mai frecventă la nefumători, în special la femei); are o localizare de obicei periferică ca formațiune unică sau pseudo-pneumonică; este uneori dificil de diferențiat de metastazele pulmonare ale altor adenocarcinoame și are o diseminare extra-toracică rapidă (os, ficat, creier, suprarenale).

Carcinomul cu celule mari (nediferențiat) are o incidență de aproximativ 15%, o localizare centrală sau periferică.

Carcinomul cu celule mici are o incidență de aproximativ 15%, o localizare de obicei centrală/hilară (95% din cazuri). Se asociază frecvent cu sindroame paraneoplazice. Are o evoluție rapidă (creștere accelerată a dimensiunilor tumorii, cu deteriorarea stării generale), o diseminare precoce hematogenă (creier, oase, ficat).

3. Caracterizarea moleculară

În aproximativ 10% din cazuri (mai frecvent la nefumători), cancerele non-microcelulare non scuamoase prezintă anomalii genetice somatice ce rezultă în producția unor proteine alterate implicate în procesele de creștere tumorală și pentru care există soluții terapeutice specifice. Frecvența este mult mai mică la tumorile scuamoase (<2%), dar merită eventual a fi căutate la pacienții nefumători. Domeniul evoluează rapid, noi mutații și noi opțiuni terapeutice fiind descrise continuu. În momentul de față anomaliile genetice care pot beneficia de un tratament specific sunt mutațiile activatoare ale EGFR (în principal delețiile exonului 19 și mutația L848R a exonului 21)[17]. precum și translocațiile EML4-ALK, ROS1 și RET[18]. Decizia de a realiza testarea moleculară este luată fie de către anatomopatolog în momentul diagnosticului histologic, fie de către clinician.

Tabelul 4.1. Clasificarea OMS 2004 a tumorilor pulmonare

1. *Tumori epiteliale maligne*
   - Carcinom scuamos (subtipuri: papilar, cu celule clare, cu celule mici, bazaloid)
   - Carcinom cu celule mici
   - Adenocarcinoame: acinar, papilar, mixt, carcinom bronhiolo-alveolar, adenocarcinom solid cu producție de mucus (subtipuri: adenocarcinom fetal, carcinom mucinos sau coloid, chistadenocarcinom, carcinom cu inele în pecete și adenocarcinom cu celule clare (reclasificate în 2011 de IASLC/ERS conform tabelului 2)
   - Carcinom cu celule mari (subtipuri: carcinom neuroendocrin cu celule mari, carcinom bazaloid, carcinom Lymphoepithelioma-like, carcinom cu celule clare, carcinom cu celule mari cu fenotip rabdoid)
   - Carcinom adenoscuamos
   - Carcinom sarcomatoid (subtipuri: carcinom pleomorf, carcinom cu celule fusiforme, carcinom cu celule gigante, carcinosarcom, blastom pulmonar)
   - Tumori carcinoide (tipice și atipice)
   - Tumori similare glandelor salivare (carcinom mucoepidermoid, carcinom adenoid chistic, carcinom epitelial-mioepitelial)
   - Leziuni preinvazive: carcinom scuamos in situ, hiperplazie adenomatoasă atipică, hiperplazie idiopatică difuză de celule neuroendocrine.
2. *Tumori mezenchimale*
   - Hemangioendoteliom epitelioid
   - Angiosarcom
   - Blastom pleuropulmonar
   - Condrom
   - Tumora congenitală miofibroblastică peribronșică
   - Limfangiomatoză difuză pulmonară
   - Tumora inflamatorie miofibroblastică
   - Sarcom sinovial (monofazic sau bifazic)
   - Sarcomul de arteră pulmonară
   - Sarcomul de venă pulmonară
3. *Tumori epiteliale benigne*
   - Papiloame (papilom scuamos exofitic și inversat, papilom glandular, papilom mixt scuamos și glandular)
   - Adenoame (adenom alveolar, adenom papilar, adenoame de tip glandă salivară, chistadenomul mucinos)

Tabelul 4.1. *(continuare)* Clasificarea OMS 2004 a tumorilor pulmonare

4. *Tumori limfoproliferative*
Limfom marginal cu celule B de tip MALT
Limfom difuz cu celule mari de tip B
Granulomatoza limfomatoidă
Histiocitoza langerhansiană
5. Tumori diverse
Hamartom
Hemangiom sclerozant
Tumori cu celule clare
Tumori cu celule germinale (teratom matur, imatur și alte tumori cu celule germinale)
Timom intrapulmonar
Melanom
6. *Tumori metastatice*

Tabelul 4.2. Clasificarea adenocarcinoamelor (IASLC/ERS) în specimenele rezecate chirurgical

Leziuni preinvazive
Hiperplazie adenomatoasă atipică
Adenocarcinom *in situ* (≤3 cm definit anterior ca și carcinom bronhioloalveolar - BAC) - poate fi de tip nonmucinous, mucinos sau mixt
Adenocarcinom minim invaziv (tumoră ≤3 cm, cu creștere predominant lepidică, cu invazia ≤5 mm) - poate fi de tip nonmucinous, mucinos sau mixt
Adenocarcinom invaziv poate fi predominant lepidic (anterior BAC nonmucinous, cu ≥5 mm invazie), acinar, papilar, micropapilar sau solid
Alte variante de adenocarcinom invaziv
Adenocarcinomul mucinos invaziv (anterior BAC mucinos), coloid, fetal (grad înalt sau scăzut) sau enteric

III. Diagnosticul cancerului bronho-pulmonar

1. Prezumția clinică

Marea majoritate a pacienților cu CBP se prezintă cu simptome în stadiile local-avansate sau metastatice de boală când ratele de vindecare rămân foarte scăzute. O minoritate de pacienți se prezintă cu o leziune pulmonară asimptomatică. De aceea este necesar să existe un prag mic de suspiciune clinică și pacienții să fie adresați pentru evaluare cât mai rapid[19, 20]. Este recomandat ca din momentul primei consultații până la instaurarea tratamentului, procesul diagnostic să fie de cel mult o lună.

Semnele clinice și simptomele CBP pot fi împărțite în 4 categorii, în funcție de origine:

- *Legate de creșterea tumorală locală;*
- *Legate de extensia regională;*
- *Legate de diseminarea metastatică;*
- *Sindroamele paraneoplazice.*

Pacienții ce au unul sau mai mulți factori de risc (bărbați, vârsta >40 de ani, fumători sau foști fumători) trebuie să beneficieze de o evaluare aprofundată dacă prezintă unul sau mai multe elemente clinice cum ar fi:

Semne/simptome locale:

- apariția unei tuse persistente adesea rezistentă la tratament sau schimbarea caracterului tusei și/sau schimbarea cantității sau/și calității expectorației;

• apariția/agravarea dispneei, stridor sau weezing, eventual localizat;
• infecții respiratorii repetate în același teritoriu, atelectazii, imagini cavitare cu perete gros;
• o hemoptizie;

Extindere loco-regională:

• dureri toracice (invazia pleurei parietale) sau scapulare/membru superior - plexalgie brahială (umăr, braț, omoplat în localizările apicale – sindromul Pancoast-Tobias) eventual cu sindromul Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoza pleoapei superioare) în cazul invaziei simpaticului cervical;
• disfagie (compresie esofagiană) sau disfonie;
• sindrom cav superior cu cianoză și edem "în pelerină" prin compresia/invazia VCS;
• aritmii, pericardită prin extensie pericardică sau invazie la nivel auricular;
• pleurezie (în special hemoragică).

Extinderea metastatică

• hepatică (hepatomegalie nodulară, uneori dureroasă, icter colestatic);
• osoasă: dureri localizate mai ales la nivelul vertebrelor, coastelor și bazinului; de obicei leziunile sunt osteolitice, uneori cu compresie medulară sau fracturi patologice;
• cerebrale (semne de iritație corticală cu convulsii, hipertensiune intracraniană sau semne de focalizare);
• cutanată (noduli subcutanați).
• adenomegalii în arii palpabile (de ex. supraclavicular sau cervical),

Semne generale: astenie, scădere ponderală progresivă, episoade tromboembolice repetate în ciuda unui tratament corect, hipocratism digital. Bilanțul diagnostic minim include radiografia toracică și consultul pneumologic. Este preferabil ca interpretarea radiografiei toracice să fie realizată prin comparație cu o examinare anterioară dacă aceasta există. Orice radiografie anormală trebuie să fie urmată de o computer-tomografie toracică și abdominală superioară pentru precizarea imaginii și a extensiei, constituind documentul de referință pentru evaluarea ulterioară a pacientului. Ea poate fi omisă doar în cazurile în care starea generală este extrem de alterată și nu se prevede posibilitatea de a instaura un alt tratament în afara îngrijirilor paleative. O radiografie toracică în limitele normalului nu exclude un cancer pulmonar și este necesară realizarea unui CT toracic în cazul persistenței semnelor clinice. Chiar la pacienții cu un CT normal, un cancer bronho-pulmonar cu localizare strict endobronșică nu poate fi exclus și în caz de suspiciune ridicată (de exemplu prezența unei hemoptizii) este indicată realizarea unei endoscopii bronșice. Contextul clinic este esențial pentru alegerea modalităților de realizare a CT-lui și elementele clinice trebuie transmise radiologului împreună cu toate examenele de imagistică anterioare pentru a putea obține o interpretare corectă a acestui examen. Examenul computer tomografic trebuie să preceadă endoscopia bronșică și ghidează prelevările bioptice.

Tabloul clinic poate include și manifestări paraneoplazice. Prezența acestor sindroame impune un bilanț diagnostic pentru a exclude existența unei leziuni neoplazice. Sindroamele paraneoplazice cel mai frecvent întâlnite sunt:

– hipersecreție de ACTH manifestat ca sindrom Cushing frust, hipersecreție de ADH cu hiponatremie – mai frecvente la carcinoamele cu celule mici;

– hipercalcemie prin secreție de proteine PTH–like, ce trebuie diferențiată de hipercalcemia prin metastaze osoase;
– osteoartropatie hipertrofică pneumică Pierre Marie-Bamberger;
– tromboflebite migratorii;
– Acanthosis nigricans;
– sindroame neurologice: sindromul Lambert-Eaton, mai rar polinevrite, neuropatii periferice, encefalita limbică, degenerescența cerebeloasă și retiniană.

2. Bilanțul diagnostic și de extensie

O evaluare clinică completă precedă bilanțul de extensie și impune notarea oricăror semne ce sugerează invazia/metastazarea la nivelul unui organ în vederea orientării examenelor complementare. Gradul alterării funcționale se notează conform scării ECOG/OMS/ZUBROD de evaluare a stării generale (performanță) - tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Scala ECOG/OMS/ZUBROD de evaluare a stării generale (performanță)

Grad	Descriere
0	Activitate normală, capabil să îndeplinească toate sarcinile realizate înainte de a fi bolnav, fără limitări.
1	Limitarea activităților intense dar pacient care rămâne mobil și capabil de a realiza activități ușoare sau sedentare (activități casnice ușoare, lucru la birou)
2	Ambulatoriu (mobil) și capabil să se îngrijească singur, dar incapabil de a munci. Poate sta în picioare și poate merge mai mult de jumătate din zi.
3	Capacitate limitată de a se îngriji, sta în pat sau pe scaun mai mult de jumătate din zi.
4	Complet dependent, incapabil de a se îngriji, sta în pat sau pe scaun practic întreaga zi.

Din punct de vedere biologic se solicită în mod uzual o hemoleucogramă, creatinină, uree, ionogramă sanguină, calcemie, bilanț hepatic, o glicemie à jeun. Determinarea marcherilor tumorali nu este utilă pentru diagnostic, urmărirea evoluției sau evaluarea prognosticului și nici în depistarea precoce (screening sau diagnostic) și deci nu este indicată.

Pentru confirmarea diagnosticului este necesar să fie realizată o biopsie din leziunea primitivă sau dintr-un site metastatic ori de câte ori este posibil.

Examenul anatomopatologic este singurul care permite obținerea diagnosticului de certitudine. Alegerea locului și modalității de biopsie depinde de localizarea tumorală, extensia ei și de alte considerente anatomice, disponibilitatea și experiența locală cu diversele tehnici de biopsie, precum de informațiile ce pot fi aduse privind extensia bolii. Ea poate consta în:

– endoscopie bronșică - este obligatorie la toți pacienții; permite realizarea de biopsii endobronșice sau transbronșice (eventual ghidată prin echo-endoscopie);
– mediastinoscopie;
– biopsie percutană ghidată (prin CT sau echografie) a formațiunii tumorale sau a unei metastaze. Este utilă în tumorile pulmonare periferice cu diametrul minim de 2 cm și situate la mai puțin de 10 cm de planul cutanat;

– citologia lichidului pleural și biopsia pleurală sub toracoscopie sau ghidată ecografic, în formele cu invazie pleurală. Este necesară confirmarea sistematică a caracterului neoplazic al epanșamentului pleural prin citologie pentru a nu recuza un caz potențial operabil;

– biopsia osoasă/puncția medulară pot fi recomandate în cancerele cu celule mici și în formele rezecabile de NSCLC când există creșteri ale LDH și fosfatazei alcaline, sau alterări ale hematopoiezei;

– puncția biopsie hepatică poate fi utilă în cazurile cu metastaze hepatice fără altă posibilitate de biopsie;

– oracotomia exploratorie trebuie evitată pe cât posibil dacă nu se însoțește de o rezecție satisfăcătoare oncologic, deoarece nu aduce beneficii bolnavului. Este în mare parte înlocuită astăzi de toracoscopiile exploratorii; este recomandată când diagnosticul nu poate fi afirmat prin alte mijloace sau este necesară realizarea unei biopsii pulmonare pentru un nodul pulmonar periferic sau pentru eliminarea caracterului malign a unei leziuni controlaterale.

Dacă obținerea unui fragment bioptic se dovedește imposibilă, examenul citologic poate fi suficient pentru afirmarea diagnosticului.

Examinarea endoscopică bronșică trebuie realizată sistematic chiar în cazul unor leziuni periferice pentru a elimina posibilitatea existenței unor leziuni endobronșice. La pacienții potențial operabili vor fi realizate biopsii endobronșice sistematice chiar în lipsa unor leziuni evidente pentru a elimina o invazie microscopică deasupra limitei de rezecție previzibile. Contextul clinic și radiologic este esențial pentru interpretarea histologică și trebuie transmis anatomopatologului odată cu cererea de examinare. Examenul anatomopatologic va lua în considerare necesitatea ulterioară de a realiza diverse examene de biologie moleculară și va utiliza cu parcimonie prelevările histologice/citologice disponibile. Pentru fixarea probelor bioptice se recomandă utilizarea formolului; sunt interzișii fixatorii pe bază de acid picric, iar durata fixării trebuie să fie cât mai scurtă, preferabil sub 24 ore.

Ulterior obținerii diagnosticului histologic, în vederea alegerii opțiunii terapeutice se impune realizarea unui bilanț de extensie ce cuprinde în mod uzual:

– O investigație imagistică a creierului (CT sau preferabil IRM cerebral în cazul pacienților tratați curativ), indicată în cazul pacienților cu semne clinice neurologice sau sistematic la cei care ar putea beneficia de o terapie chirurgicală curativă. Este sistematică la cei cu cancer cu celule mici din cauza frecvenței ridicate a metastazelor la acest nivel.

– O evaluare a funcției cardio-pulmonare: ECG, consult cardiologic, completate cu alte examene în funcție de tabloul clinic și antecedente; o evaluare funcțională respiratorie ce cuprinde minim o spirometrie și un DLCO. Pot fi necesare suplimentar o pletismografie, o ergospirometrie și uneori o scintigrafie pulmonară în cazul pacienților care ar putea beneficia de o terapie chirurgicală curativă și care au o funcție pulmonară alterată.

– Evaluarea precisă a extensiei ganglionare precum și a extensiei metastatice trebuie realizată sistematic la pacienții potențial operabili (ca singur tratament sau în cadrul unui tratament multi-modal), precum și la cei tratați cu intenție curativă și cuprinde realizarea unui PET-CT; tehnica utilizează diferiți trasori radioactivi:

^{18}F-deoxiglucoza (18-FDG) este cel mai frecvent utilizată și permite evaluarea activității metabolice fiind utilă în special pentru evaluarea nodulilor pulmonari, precizarea extensiei în cazul ganglionilor mediastinali și/sau a unor leziuni posibil metastatice (cu excepția localizărilor cerebrale). Pentru a putea fi catalogate corect, leziunile investigate trebuie să aibă peste 8 mm diametru, sub această limită numărul de rezultate fals negative fiind ridicat; leziunile nodulare parțial solide (cu aspect de geam mat) indiferent de dimensiune sunt frecvent negative în ciuda caracterului lor neoplazic. Examenul nu confirmă caracterul neoplazic, ci doar faptul că există un hipermetabolism la nivelul leziunii investigate fiind imposibilă diferențierea unui neoplasm de o leziune inflamatorie/infecțioasă/postradică. Utilizarea altor trasori permite obținerea unor informații diferite: de ex. deoxy-18F-fluorothymidine (18F-FLT) permite evaluarea caracterului proliferativ al leziunilor, iar Fluorura de Sodiu marcată (18F-NaF) permite o caracterizare mai precisă a leziunilor osoase. PET CT poate fi necesar și în cazul pacienților inoperabili, dar care pot fi eligibili pentru o radio-chimioterapie cu viză curativă pentru a elimina o metastază la distanță și a permite o mai bună delimitare a câmpului de iradiere.

– În lipsa PET-CT se realizează minim o scintigrafie osoasă (atenție la leziunile degenerative care pot și ele fi hiperfixante) asociată cu o ecografie abdominală superioară (pentru evaluarea metastazelor hepatice) cuplate eventual cu alte investigații.

– IRM are indicații la pacienții suspectați de metastaze epidurale sau vertebrale ce comprimă măduva precum și pentru precizarea limitelor de invazie în tumorile de apex (Pancoast). IRM de difuzie are utilitate în căutarea de leziuni metastatice. Rezoluția spațială este însă redusă, iar numărul de rezultate fals pozitive destul de ridicat.

– Leziunile decelate la bilanțul de extensie trebuie confirmate histologic dacă influențează semnificativ atitudinea terapeutică (de ex. se contraindică o chirurgie cu scop curativ, evidențierea unei metastaze unice rezecabile).

– Toate cazurile trebuie discutate într-o comisie multidisciplinară ce cuprinde pneumologi, oncologi, chirurgi, radioterapeuți, radiologi și anatomopatologi pentru alegerea tratamentului optim.

3. Cazul nodulilor pulmonari unici

În cadrul supravegherii pacienților cu risc ridicat (BPOC, marii fumători) sau al screeningului activ al cancerului bronhopulmonar prin computer tomografie la fumători/foști fumători, pot fi identificate leziuni nodulare suspecte ce trebuie investigate sau supravegheate[21, 22].

Nodulii pulmonari pot fi împărțiți în trei categorii:

– nodulii solizi în care întreaga structură are o densitate tisulară („solidă") și

– nodulii parțial solizi în care structura nodulului este formată dintr-o zonă de atenuare mai redusă („în sticlă mată") eventual cu un centru solid

– nodulii non solizi la care întreaga structură are aspect de („geam mat").

Ca și regulă generală, nodulii au indicație de rezecție dacă probabilitatea lor de malignitate este ridicată, cresc în volum sau apare o componentă solidă.

Nodulii non solizi și semi–solizi, la pacienții fumători, au o probabilitate ridicată de a fi neoplazici dacă se exclude o etiologie infecțioasă; examinarea CT toracică trebuie repetată după 6-8 săptămâni și administrarea unui tratament antibiotic. La acest tip de noduli PET scaner-ul dă foarte frecvent rezultate fals negative și nu poate

exclude caracterul neoplazic. Supravegherea trebuie extinsă cel puțin 5 ani cu un scanner la 6 luni, timp de un an și apoi anual.

Pentru nodulii solizi:

– Pentru cei cu diametrul de peste 10 mm se recomandă realizarea unui PET-CT:

• Dacă nodulul este hipermetabolic, se recomandă realizarea unui examen histologic.

• Nodulii fără activitate metabolică se supraveghează (CT la 3, 6 și 12 luni și apoi anual timp de 2-3 ani)

• În lipsa PET-CT aspectul radiologic orientează atitudinea (rezecție sau supraveghere).

– Pentru nodulii cu diametre cuprinse între 5 și 10 mm se recomandă o supraveghere la trei luni timp de 9-12 luni și apoi anual, timp de 2-3 ani.

– Pentru nodulii de sub 5 mm este necesară o supraveghere cel puțin anuală timp de 2 ani minim.

4. Diagnosticul de stadiu

Cancerul bronho-pulmonar este stadializat prin sistemul TNM, bazat pe evaluarea a 3 parametri: dimensiunile și extensia tumorii primitive (T), extensia ganglionară (N) și extensia la distanță (M). Ultima versiune, a șaptea, a fost publicată în 2009 și este obligatorie din 2010[23].

Stadializarea TNM este denumită „clinică" și se notează cTNM dacă este bazată pe examenul clinic și pe imagistică sau „anatomo-patologică" și se notează pTNM dacă se bazează pe analiza macro- și microscopică a pieselor de rezecție chirurgicală. Dacă clasificarea este realizată după un tratament neoadjuvant atunci se notează cu yp TNM.

Detaliile privind definiția fiecărui parametru se regăsesc în tabelul 4.4, iar gruparea pe stadii în tabelul 4.5.

Tabelul 4.4. Clasificarea TNM a cancerelor bronhopulmonare

T = tumora primară

Tx = carcinom ocult; celule maligne prezente în spută sau în lichidul de spălătură bronhoscopică, fără evidențierea tumorii primare sau tumoră care nu poate fi evaluată;
T0 = fără evidența tumorii primare;
Tis = carcinom in situ;
T1 = tumoră de 3 cm sau mai mică în diametrul maxim, înconjurată de plămân sau pleură viscerală, fără evidența invaziei la bronhoscopie a unei bronhii de rang mai mare decât lobară (i.e. fără invazia bronhiei primitive); Se subdivide în: T1a: tumoră de 2 cm sau mai mică în diametrul maxim T1b: tumoră cu diametrul maxim între 2 și 3 cm
T2 = tumoră cu diametrul maxim mai mare de 3 cm, dar mai mic de 7 cm, sau care prezintă una din caracteristicile următoare: - invazia pleurei viscerale, cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă limitată la mai puțin de un plămân; - invazia bronhiei primitive dar tumora este la o distanță de peste 2 cm de bifurcația traheală sau la o bronhie lobară; Stadiul se subdivide în: T2a: tumoră cu diametrul maxim mai mare de 3 cm, dar mai mic de 5 cm T2b: tumoră cu diametrul maxim mai mare de 5 cm, dar mai mic de 7 cm

Tabelul 4.4. *(continuare)* Clasificarea TNM a cancerelor bronhopulmonare

T3 = tumoră cu o dimensiune mai mare de 7 cm sau de orice dimensiune, cu extensie directă la peretele toracic, diafragm, nervul frenic, pleură mediastinală sau pericard, fără a invada inima, marile vase, traheea, esofagul sau corpurile vertebrale, sau o tumoră situată pe bronhia principală la mai puțin de 2 cm de carenă, sau cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau prezența unui nodul tumoral distinct în același lob.

T4 = tumoră de orice dimensiune cu invazia mediastinului, a inimii, a marilor vase, traheii, esofagului, corpurilor vertebrale sau carenei sau noduli tumorali în alt lob al aceluiași plămân.

N = afectarea ganglionară

Nx = invazie ganglionară neevaluabilă;

N0 = fără evidența metastazelor în ganglionii regionali;

N1 = metastaze în ganglionii peribronșici ipsilaterali și/sau în ganglionii hilari (inclusiv prin extensie directă);

N2 = metastaze în ganglionii mediastinali ipsilateral sau în ganglionii subcarinari (ai bifurcației traheale);

N3 = metastaze în ganglionii mediastinali sau hilari controlaterali sau în ganglionii scaleni sau supraclaviculari (homo- sau controlaterali).

M = metastaze la distanță

Mx = metastaze la distanță neevaluate;
M0 = fără metastaze la distanță cunoscute;
M1 = metastaze la distanță dovedite:
Se subdivide:
M1a prezența revărsatului pleural sau pericardic malign sau noduli tumorali situați în plămânul controlateral.
M1b: metastaze la distanță în alte organe

Tabelul 4.5. Gruparea pe stadii

Stadiul IA	T1 a, T1 b	N0	M0
Stadiul IB	T2 a	N0	M0
Stadiul IIA	T1 a, T1 b, T2 a	N1	M0
	T2 b	N0	M0
Stadiul IIB	T2 b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T4	N0	M0
	T3, T4	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadiul IIIB	T4	N2	M0
	orice T	N3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

Clasificarea TNM este aplicabilă și cancerelor cu celule mici permițând o stratificare corectă a prognosticului în funcție de stadiu.

Cancerele cu celule mici beneficiază și de o clasificare simplificată în două categorii cu prognostic și abordare terapeutică similare:

• *boala limitată (BL)* – pentru tumorile a căror localizare primară este limitată numai la un hemitorace și extensia ganglionară (inclusiv mediastinali, controlaterali hilari și supraclaviculari homolaterali) poate fi inclusă (împreună cu tumora primară) în același câmp de radioterapie tolerabil. La momentul diagnosticului, aproximativ 30% din pacienții cu cancere cu celule mici sunt în stadiul de boală limitată; supraviețuirea mediană fiind de 16-24 luni;

• *boala extinsă (BE)* – pentru tumorile care fie au o extensie la distanță (metastaze) sau a căror extensie ganglionară nu poate fi inclusă împreună cu tumora primară în același câmp de radioterapie. Supraviețuirea mediană este de 6-12 luni.

IV. Tatamentul

1. Profilaxia

Suprimarea fumatului este metoda cea mai eficientă de profilaxie și determină reducerea cu peste 70% a mortalității. Protejarea fumătorilor pasivi prin eliminarea fumatului din spațiile comune publice sau chiar private este eficace.

Programele de screening (profilaxia secundară) al cancerului bronho-pulmonar la fumători prin radiografii toracice și/sau examen citologic al sputei nu au permis o diminuare a mortalității în ciuda unui diagnostic mai precoce. Depistarea cu ajutorul CT-ului toracic cu iradiere scăzută, permite creșterea procentului de tumori operabile și diminuarea mortalității cu aproximativ 20%. Raportul cost-eficiență este prost cunoscut și aceste modalități nu s-au extins încă în practica curentă[24, 25].

Bronhoscopia cu fluorescență permite evidențierea precoce a zonelor cu displazii severe/carcinoame *in situ*[26]. Tehnica nu este însă disponibilă pe cale largă, nu a fost evaluată din punctul de vedere al efectului asupra mortalității, iar tratamentul leziunilor identificate nu este cuantificat[27].

2. Tratamentul chirurgical

Scopul chirurgiei este de a îndepărta în totalitate atât tumora primitivă, cât și stațiile ganglionare invadate. Rezecțiile tumorale incomplete nu ameliorează supraviețuirea și trebuie evitate cu excepția rarelor cazuri când sunt efectuate ca urmare a complicațiilor infecțioase sau hemoptiziilor masive la un pacient cu o stare generală foarte bună și fără extensie la distanță. În stadiile local avansate chiar după o rezecție completă sau atunci când în urma chirurgiei rămân reziduuri microscopice de boală, chirurgia trebuie completată cu o radio- și/sau chimioterapie. Deşi chirurgia reprezintă principalul tratament cu potențial de vindecare, mai puțin de 20% din pacienți sunt candidați la intervenție, fie datorită extensiei bolii, fie datorită stării generale/funcției pulmonare. Creșterea numărului de pacienți ce ar putea beneficia de tratament chirurgical necesită o depistare precoce a bolii.

Decizia de intervenție ia în calcul:

1) *Tipul histopatologic al tumorii* - doar formele non-microcelulare sunt candidate pentru tratamentul chirurgical. În formele microcelulare creșterea rapidă a tumorii și metastazarea precoce fac tratamentul chirurgical inaplicabil. În schimb, unii noduli pulmonari unici rezecați se pot revela a fi cancere microcelulare periferice.

2) *Extensia anatomică* (evaluarea rezecabilității) se face pornind de la datele de imagistică eventual completate cu biopsiile ganglionare. Stadiile I și II au indicație chirurgicală certă. În unele cazuri, stadiile IIIA sau uneori chiar IIIB pot fi rezecabile de la început sau eventual după 2-3 cicluri de chimioterapie (chimioterapie neoadjuvantă).

3) *Evaluarea operabilității* implică o evaluare a riscurilor de complicații per- și postoperatorii imediate (date de starea generală, de patologia cardiacă asociată și de rezerva funcțională pulmonară) și o predicție cât mai precisă a funcției pulmonare post-rezecție, astfel încât plămânul restant să poată asigura hematoza în condiții satisfăcătoare.[28]

Contraindicațiile unei intervenții chirurgicale sunt:

- insuficiență cardiacă avansată;
- IMA recent (sub 3 luni);
- aritmii severe, invalidante;
- hipertensiune arterială pulmonară;
- existența unei hipoxemii/hipercapnii semnificative (insuficiență respiratorie preexistentă);
- insuficiență hepatică sau uneori renală avansată.

În lipsa contraindicațiilor cardiologice se evaluează funcția ventilatorie (în principal VEMS și DLCO). Dacă acestea sunt peste 80% din valorile prezise, riscul chirurgical este redus. În caz contrar se recomandă realizarea unei ergospirometrii cu măsurarea consumului maxim de oxigen (VO2 max). Dacă acesta este sub 10 ml/kg/min chirurgia este contraindicată și trebuie luate în considerare alte opțiuni de tratament. Dacă valoarea depășește 20 ml/kg/min atunci intervenția chirurgicală poate fi realizată cu un risc acceptabil. La restul pacienților trebuie calculată funcția pulmonară post rezecție (VEMS prezis) prin calcularea procentului de parenchim pulmonar funcțional ce va fi îndepărtat care va fi scăzut din valoarea actuală măsurată a VEMS. Acest calcul se poate realiza și pornind de la valorile măsurate prin scintigrafie ale perfuziei pulmonare în zonele ce vor fi rezecate. Dacă valoarea prezisă postoperator este mai mare de 30% din valoarea normală atunci rezecția planificată poate fi realizată. Cei cu un VEMS prezis post-operator puțin mai mic de 30% pot fi totuși operați dacă valoarea prezisă a VO_2 max post-operator (utilizând același calcul ca și pentru VEMS) este >35% din valoarea normală dar >10 ml/kg/min. În toate cazurile riscul postoperator este ridicat dacă VO_2 max măsurat este <14 ml/kg/min.

O evaluare preoperatorie corectă permite diminuarea toracotomiilor „albe" (doar pentru evaluare), precum și a mortalității per- și postoperatorii. În unele cazuri însă toracotomia este necesară pentru obținerea diagnosticului. Vârsta avansată (>75 de ani) aduce riscuri chirurgicale mai ridicate, DAR NU CONTRAINDICĂ chirurgia; vârsta „biologică„ și starea funcțională reală sunt parametri esențiali.

Tipuri de intervenție

Lobectomia este considerată astăzi ca fiind intervenția de elecție[29]. Extensia anatomică poate impune în unele cazuri realizarea unei bi-lobectomii sau a unei pneumonectomii. Tehnicile endoscopice cu lobectomii realizate prin VATS (video asisted thoracic surgery) dau rezultate oncologice identice cu o morbi-mortalitate ameliorate față de tehnicile cu abord prin toracotomie[29].

Mortalitatea operatorie este de aproximativ 2% pentru lobectomie, 5-8% pentru pneumonectomie (mai mare pentru pneumonectomia dreaptă). Scade odată cu experiența echipei chirurgicale.

Disecția mediastinală cât mai largă cu rezecția ganglionilor este obligatorie permițând o stadializare corectă a pacientului.

La pacienți cu rezervă funcțională limitată, tumorile periferice fără invazie ganglionară pot beneficia de segmentectomie sau de o rezecție atipică însă rezultatele pe termen lung sunt mai puțin favorabile, fiind rezervată celor cu o funcție pulmonară deja alterată semnificativ și care nu ar putea tolera lobectomia.

Chirurgia mai poate fi utilă pentru rezecția unor metastaze unice fie în momentul diagnosticului inițial (de ex. metastază suprarenală sau cerebrală unică) sau apărute în timpul evoluției (metastază cerebrală sau pulmonară unică, rezecabilă). Totuși aceste indicații rămân rare, dacă nu excepționale.

3. Radioterapia

Este un tratament loco-regional care vizează tumora pulmonară și extensia locală, fiind deci rezervat ca și tratamentul chirurgical, stadiilor localizate[30]. Se folosesc fotoni de înaltă energie produși de acceleratoare liniare. Sistemele bazate pe Cobalt au fost abandonate. Dezvoltarea informaticii și a computer tomografelor a permis un calcul și o administrare mai precise a dozelor, utilizarea mai multor fascicule, realizarea unui calcul tridimensional, modularea în timp real a intensității și dimensiunilor fasciculului iradiant și/sau o corecție a țintirii în funcție de mobilitatea tumorii (dată în special de respirație). Toate aceste elemente au dus la posibilitatea administrării unor doze mai ridicate într-un număr mai redus de fracțiuni cu păstrarea unui profil de toxicitate acceptabil sau chiar diminuat. S-au dezvoltat și tehnici de iradiere cu fascicule extrem de înguste care permit o distribuție mult mai concentrată a dozei la nivel tumoral într-un număr mic de fracțiuni (4-6 ceea ce determină o creștere a dozei biologic eficace) în timp ce doza în țesutul non-tumoral este distribuită pe o zonă mult mai mare. Tehnici noi bazate pe utilizarea de protoni promit diminuarea dozei distribuite zonei non-tumorale însă ele rămân în stadiul experimental fiind încă extrem de scumpe. Radioterapia poate fi realizată cu scop curativ sau cu scop paliativ.

Radioterapia curativă

Implică administrarea de doze ridicate, în general cel puțin 45 Gray la nivel mediastinal și 60/66 Gray la nivelul tumorii, în maxim 7 săptămâni (5 sau chiar 6 zile pe săptămână)[31].

Există două mari situații: a) Administrarea radioterapiei ca tratament curativ (eventual asociat cu chimioterapia ceea ce permite creșterea eficienței radioterapiei prin efectul radiosensibilizant al acesteia asociat cu efectul de eradicare a micro-metastazelor) și b) utilizarea radioterapiei ca tratament complementar cu viză curativă după un alt tratament (în principal chirurgia).

a) În stadiile I și II, în special pentru cei care nu au invazie ganglionară (N0) radioterapia ca singur tratament poate permite eradicarea tumorii obținându-se o supraviețuire semnificativă la 5 ani. Comparate cu chirurgia, tehnicile moderne de iradiere par a avea rezultate satisfăcătoare. Standardul de tratament rămâne însă chirurgia și radioterapia trebuie rezervată pacienților cu contraindicații chirurgicale sau care refuză categoric tratamentul chirurgical[32].

b) Radioterapia asociată cu alte modalități de tratament:

– În stadiile IIIA și IIIB, în asociere cu chimioterapia și eventual după rezecția chirurgicală completă dacă aceasta este posibilă. Rezultatele obținute după radioterapie singură în formele local avansate sunt nesatisfăcătoare și trebuie abandonată.

– În cancerele non-microcelulare localizate poate diminua rata de recidivă locală ca modalitate complementară chirurgiei la cei la care limita de rezecție chirurgicală este pozitivă microscopic la examenul anatomo-patologic. Același lucru este valabil și pentru cei care au o efracție tumorală capsulară în cel puțin unul din ganglionii rezecați. La cei fără invazie ganglionară, utilitatea ei nu este demonstrată.

Există două tipuri de asocieri radio-chimioterapie:

– administrarea secvențială când cele două modalități sunt administrate una după alta (în general chimioterapia precedând radioterapia), ca două terapii separate;

– administrarea concomitentă în care chimioterapia are și rolul de a sensibiliza celulele tumorale la efectul radioterapiei; este mai eficientă decât administrarea secvențială, dar efectele toxice pot fi și ele mai severe. Este modalitatea standard, administrarea secvențială fiind realizată doar dacă administrarea concomitentă nu este posibilă.

În cancerele cu celule mici, care sunt radiosensibile, radioterapia se asociază ori de câte ori este posibil cu chimioterapia, pe cât posibil concomitent.[31] *Iradierea profilactică craniană* (IPC) este indicată la pacienții aflați în remisiune completă (RC) după tratament în special la cei cu boală limitată (reduce riscul de apariție a metastazelor cerebrale și ameliorează supraviețuirea).

Contraindicațiile radioterapiei: alterarea stării generale reprezintă o contraindicație și deci radioterapia nu reprezintă o soluție în cazurile în care alte tratamente nu pot fi administrate. Radioterapia, prin iradierea plămânului adiacent agravează în proporții variabile funcția pulmonară și nu reprezintă întotdeauna o alternativă realizabilă la cei cu o alterare profundă a funcției pulmonare.

Radioterapia paliativă

Indicațiile principale sunt constituite de controlul durerilor secundare metastazelor osoase sau tratamentul unor metastaze unice apărute la distanță de un tratament curativ. Dozele sunt mai reduse, administrate pe o durată scurtă.

Complicațiile radioterapiei

Există o toxicitate acută manifestată în special prin esofagită cu disfagie, dar și inapetență, greață, vărsături.

Toxicitatea cronică se manifestă prin pneumonita de iradiere ce duce la fibroză pulmonară; se dezvoltă la distanță de iradiere, în general după minim 4 săptămâni deși există și reacții acute în prima săptămână (maximul de dezvoltare a leziunilor fiind la aproximativ 4-6 luni). Mai pot fi întâlnite: neuropatie secundară iradierii plexului brahial sau o toxicitate cardiacă.

4. Chimioterapia

A devenit în ultimii 20 de ani arma terapeutică majoră atât în CBP microcelular, cât și în cel non-microcelular. Eficiența chimioterapiei este astăzi demonstrată la pacienții cu o stare generală bună (Performance status-PS 0 și 1) și este foarte probabil utilă la cei cu stare generală moderat alterată (PS 2). Datele actuale nu permit susținerea unei indicații de tratament la pacienții cu stare generală semnificativ altera-

tă (PS 3). Vârsta avansată nu constituie în sine o contraindicaţie pentru chimioterapie, aceşti pacienţi având un beneficiu similar cu pacienţii mai tineri însă necesită alegerea atentă a protocoalelor de tratament fie prin utilizarea unor medicamente mai puţin toxice, fie prin adaptarea modului de administrare (săptămânal şi nu la 3 săptămâni) cu păstrarea însă a intensităţii dozei[33].

Standardele actuale impun asocierea unui derivat de platină împreună cu un alt citostatic. Schemele de tratament fără derivaţi de platină sunt utilizate în situaţii speciale. Asocierea simultană de mai mult de două droguri nu aduce beneficii de supravieţuire. Monoterapia este rezervată celor cu stare generală alterată sau comorbidităţi /efecte toxice majore la care administrarea unei asocieri nu este posibilă[34].

Strategiile terapeutice actuale recomandă administrarea a cel puţin două linii de tratament. Se recomandă administrarea a cel puţin 4 (maxim 6) cicluri de chimioterapie pentru fiecare linie de tratament. Chimioterapia trebuie oprită în caz de progresie sub tratament, pacientul urmând a primi o altă schemă terapeutică.

Arsenalul citostatic actual cuprinde:

– Cisplatinul este derivatul de platină standard utilizat de majoritatea protocoalelor actuale; lipsa sa duce la rezultate mai slabe. În ultimii ani utilizarea dozelor mai ridicate de cisplatin (peste 100 mg/m^2) a fost abandonată. Poate fi înlocuit cu carboplatin în cazurile de alterare a funcţiei renale, cu preţul unei trombopenii mai severe[35].

– Citostatice asociate cisplatinului în cancerele non-microcelulare: gemcitabina, vinorelbina, paclitaxelul, docetaxel, pemetrexed, ifosfamida, şi mitomicina C.

– Citostaticele disponibile pentru carcinoamele microcelulare sunt mai reduse la număr şi cuprind etopozidul (în asociere cu un derivat de platină), precum şi topotecanul şi combinaţia de vincristină, doxorubicină, ciclofosfamidă, ultimele două opţiuni fiind indicate în linia a doua de tratament[36].

Efecte secundare:

Chimioterapicele „clasice" au un profil de toxicitate comun deşi de la un drog la altul există diferenţe importante[37]:

• Efecte digestive: greaţă, vărsături; reprezintă complicaţia cea mai frecventă, poate fi foarte severă şi trebuie tratată preventiv. Citostaticele sunt împărţite în funcţie de potenţialul emetogen în:

▫ Droguri înalt emetogene (>60% din pacienţi): cisplatinul (>90%), carboplatinul, ciclofosfamida - doze înalte sau în asociere cu Doxorubicina.

▫ Droguri moderat emetogene (30-60% din pacienţi): ciclofosfamidă, doxorubicină, irinotecan, oxaliplatin.

▫ Droguri slab emetogene (10-30% din pacienţi): docetaxel, paclitaxel, gemcitabină, etopozid, pemetrexed, topotecan.

▫ Droguri foarte puţin emetogene (<10% din pacienţi): vinorelbină, terapiile biologice.

▫ În cazul asocierilor, emetogenitatea combinaţiilor corespunde fie drogului cel mai emetogen, fie în cazul utilizării mai multor droguri din acelaşi palier (moderat şi slab emetogene) palierului imediat superior. Drogurile foarte puţin emetogene nu sunt luate în considerare.

Tratamentul constă pentru drogurile/combinaţiile foarte puţin emetogene în administrarea la nevoie a unui tratament oral cu dexametazona sau metoclopramid eventual

asociat cu difenhidramină sau lorazepam în cazul combinațiilor slab emetogene; pentru drogurile/combinațiile moderat emetogene într-un tratament preventiv i.v. cu un antagonist al receptorilor serotoninei (Granisetron, Ondasetron) asociat cu dexametazona și metoclopramid plus eventual lorazepam. Combinațiile de droguri cu emetogenitate foarte mare pot beneficia în plus față de tratamentul de mai sus de asocierea unui antagonist al substanței P/receptorilor NK-1 (Aprepitant/fosaprepitant).

• Supresie medulară (aplazie) manifestată prin:

▫ Granulopenie - ce începe să apară după câteva zile fiind maximă la 7-8 zile: necesită o supraveghere simplă și izolarea pacientului. Impune uneori diminuarea dozelor de chimioterapie la ciclurile ulterioare. Prevenția poate fi realizată prin administrarea de factori de creștere hematopoietici G-CSF sau GM-CSF. Administrarea acestor factori se justifică doar ca profilaxie secundară. Administrarea lor nu îmbunătățește rezultatele globale ale tratamentului și deci nu trebuie date pentru a ameliora intensitatea dozei de chimioterapie. În formele febrile (letalitate 2-4%) este necesar un tratament antibiotic cu spectru larg.

▫ Trombopenie: toxicitate ce beneficiază doar de transfuzii plachetare în caz de trombopenie extrem de severă/sângerare;

▫ Anemie: se tratează prin administrarea de eritropoietină[33] eventual asociată cu o suplimentare ferică; indicații limitate și bine încadrate, prescripție realizată de oncolog; transfuzii la nevoie.

• Cardiotoxicitate;

• Neurotoxicitate: ar putea fi diminuată de administrarea de calciu și magneziu în cursul chimioterapiei în cazul derivaților de platină;

• Insuficiență renală acută (derivații de platină): prevenibilă prin asigurarea unei hidratări suficiente înaintea perfuziei de citostatice nefrotoxice;

• Alopecie: prevenibilă prin scăderea temperaturii scalpului prin aplicarea de pungi cu gheață pe scalp pe durata perfuziei de citostatic.

• Fenomene de șoc anafilactic ce necesită o premedicație sistematică cu corticoizi.

5. Tratamentele biologice

Dezvoltarea cunoștințelor privind biologia tumorilor a dus la crearea unor molecule dirijate împotriva unor ținte moleculare care sunt exprimate intens la nivelul tumorilor. Mai multe categorii de astfel de tratamente există astăzi pe piață și un număr și mai ridicat sunt în curs de dezvoltare. Există două mari clase:

a) Terapii care ating procese specifice fiecărei tumori în parte, care sunt reprezentate de mutații, translocații sau alte anomalii genetice somatice ce generează activarea unei căi de semnalizare intracelulară. Inhibarea specifică a acestei căi determină o diminuare/oprire a proliferării celulare, celulele tumorale fiind „dependente" de activarea căii respective pentru a supraviețui. Administrarea acestor terapii este condiționată de identificarea prealabilă precisă a anomaliei (a unui marker predictiv). În general, modul de acțiune a acestor droguri este inhibiția unor tirozin-kinaze.

b) Terapii care sunt dirijate împotriva unor mecanisme generale activate în practic toate tumorile comparativ cu țesuturile sănătoase. Administrarea unui astfel de tratament nu depinde de identificarea prealabilă a unei anomalii moleculare precise.

a. Inhibitorii de tirozin-kinaze (TKI). În cazul cancerului pulmonar doar inhibitorii de tirozin-kinază ai receptorului EGF au demonstrat o eficacitate semnificativă. Sunt indicate în formele avansate (metastatice) care prezintă o mutație activatoare a receptorului EGF (în principal deleții în exonul 19 sau mutația L848R în exonul 21). Efectul lor este modest sau chiar nul în lipsa mutațiilor activatoare ale EGFR. Aceste anomalii se găsesc cu frecvență mai ridicată la pacienții nefumători, la femei și la pacienții de origine asiatică. Sunt foarte rare la tumorile de tip scuamos, tratamentul fiind rezervat practic exclusiv tumorilor de tip adenocarcinom[38].

Inhibitorii EML4-ALK (Crizotinib) sunt indicați în cazul existenței unei translocații EML4-ALK, mai frecvente la nefumători; tumorile ce prezintă aceste mutații au o frecvență mai ridicată a extinderii la nivel pleural/pericardic. Crizotinib-ul este eficient și în translocațiile ROS1 și RET[18].

b. Tratamentul antiangiogenic dirijat împotriva VEGF (anticorpii anti-VEGF –BEVACIZUMAB) este indicat în formele avansate în asociere cu chimioterapia[39]. El se adaugă tratamentului chimioterapic, în cea mai mare parte din cazuri fără modificarea dozelor de chimioterapie. Există contraindicații ale acestui tip de tratament reprezentate de carcinoamele scuamoase sau cu o componentă scuamoasă importantă, a formelor centrale, a celor ce prezintă invazie vasculară, precum și la pacienții cu antecedente de hemoptizie, hipercoagulabilitate și de HTA necontrolată (din cauza riscului extrem de ridicat de necroză și hemoptizie masivă precum și de tromboză).

Numărul acestor terapii „țintite" este în plină expansiune și locul lor în cadrul arsenalului terapeutic nu este încă complet definit.

Toxicitate: este complet diferită de cea a chimioterapiei clasice fiind specifică fiecărui drog/clasă de droguri. Pentru inhibitorii EGFR este reprezentată de diaree și erupții cutanate acneiforme, ambele tratabile cu succes în mare parte din cazuri fără oprirea tratamentului.

6. Imunoterapia

Depresia imunologică a fost incriminată în favorizarea creșterii și diseminării tumorii. Rezultatele practice sunt promițătoare și numeroase opțiuni vor fi disponibile in următorii ani[40].

7. Îngrijirile paleative

Administrarea tratamentelor oncologice trebuie să țină seama de păstrarea calității vieții la nivelul maxim posibil. Astfel, la toți pacienții indiferent dacă primesc sau nu alte terapii, trebuie realizat un tratament ce include controlul simptomelor și măsuri vizând a ameliora starea generală inclusiv măsuri de susținere psihologică socială și familială.

Pacienții cu status de performanță depreciat, cu pierdere ponderală și comorbidități asociate la momentul diagnosticului prezintă un prognostic nefavorabil, ce nu poate fi prelungit prin chimioterapie sau radioterapie și pot primi doar un tratament paliativ.

Combaterea simptomelor include simptomele secundare terapiilor oncologice (greața, vărsăturile, astenia etc.) și cele în relație cu boala: durerea, dispneea (afectarea parenchimului, pleurezie), ataxia (afectare cerebrală, neuropatia periferică) și confuzia mentală.

Tratamentul durerii este esențial și se bazează pe tratamentul în trepte așa cum este promovat de OMS. Recurgerea la antalgicele opioide trebuie să fie precoce pentru a asigura un bun control al durerii.

Anxietatea este o problemă frecventă la pacienții cu cancer, fiind amplificată în cazul CBP de dispnee; se vor administra anxiolitice și/sau sedative.

8. Strategia terapeutică

În cancerele non-microcelulare:

Stadiile I-II[32]*:*

• Chirurgia rămâne tratamentul standard. Lobectomia este intervenția de referință.

• Radioterapia curativă conformațională ca singura modalitate de tratament poate fi o opțiune pentru pacienții inoperabili.

• Chimioterapia (CHT) adjuvantă (adică administrată după chirurgie) trebuie luată în considerare în stadiile IIA și IIB. Ea va include un dublet incluzând un derivat de platină.

• Radioterapia poate fi necesară dacă marginile de rezecție chirurgicală sunt invadate.

Stadiul III[31]

STADIUL IIIA REZECABIL

• Intervenția chirurgicală inițială, urmată de tratament adjuvant (chimioterapie sau chimio/radioterapie) este o opțiune recomandabilă crescând supraviețuirea față de chirurgia singură. O chimioterapie preoperatorie poate fi utilă.

• Radioterapia postoperatorie poate fi necesară pentru pacienții având o invazie a ganglionilor (N2).

STADIUL IIIA NEREZECABIL ȘI STADIUL IIIB

• Chimioterapia pe bază de derivați de platină și radioterapia toracică concomitentă (60-65 Gy) reprezintă standardul actual. Asocierea concomitentă este mai eficientă decât tratamentul secvențial, dar cu prețul unei toxicități mai mari. O chimioterapie inițială poate uneori permite o diminuare a volumului tumoral și realizarea unei chirurgii cu scop curativ.

– Radioterapia/radiochimioterapia este utilizată ca tratament preoperatoriu în tumorile Pancoast.

Stadiul IV[34]

• Combinațiile cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) și citostatice de generația a III-a (gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, pemetrexed) prelungesc supraviețuirea, ameliorează calitatea vieții, controlează simptomele bolii la pacienții cu status de performanță bun. Numărul de cicluri de tratament va fi cuprins între 4 și 6. Tratamentul va fi oprit în cazul progresiei bolii sau după patru cicluri de chimioterapie la pacienții cu aspect de boală stabilă (fără răspuns la tratament).

• Monoterapia cu vinorelbina, gemcitabina, taxani poate fi o opțiune pentru pacienții cu status de performanță depreciat (ECOG 2).

• Chimioterapia nu este indicată pentru cei cu status de performanță >2.

• Radioterapia cu intenție paliativă poate fi recomandată pentru anumite localizări metastatice.

• Se recomandă testarea sistematică pentru mutațiile EGFR și translocațiile EML4-ALK; administrarea unor inhibitori de tirozin-kinază în cazul existenței unor mutații sensibile la tratament fiind preferată ca tratament de linia I a unei chimioterapii (toleranță mai bună, rată de răspuns mai ridicată, timp până la progresia bolii mai lung)

fără însă să existe un beneficiu clar asupra supraviețuirii față de administrarea lor în linia a doua de tratament.

Tratamentul de linia II-a[41]

• În caz de eșec sau de evoluție după prima linie de chimioterapie, terapiile de linia a II-a pot ameliora supraviețuirea și simptomele clinice.

– Dacă intervalul între sfârșitul primei linii și progresie este >9 luni și tumora a răspuns foarte bine la tratamentul inițial, atunci se poate lua în considerare reluarea schemei din linia I.

– Tratamentul constă într-o monoterapie; polichimioterapia nu ameliorează supraviețuirea comparativ cu monoterapia.

Cancerele microcelulare beneficiază de același bilanț diagnostic și de extensie. Chirurgia nu este o opțiune de tratament cu excepția rarelor cazuri în care boala se prezintă ca un nodul pulmonar unic, iar diagnosticul este făcut pe piesa de rezecție pulmonară. Chimioterapia este principala armă terapeutică, cancerele cu celule mici fiind chimiosensibile (și radiosensibile). Un răspuns inițial este întâlnit în >60% din cazuri. Răspunsul foarte bun la prima linie de tratament nu se regăsește însă în linia a II-a (în caz de recidivă rata de răspuns este de 20-30%)[36, 42].

Boala limitată

La pacienții cu boală limitată, cele mai bune rezultate sunt obținute în cazul administrării concomitente a chimioterapiei cu radioterapia; protocolul este totuși agresiv; și la pacienții cu status de performanță modest se poate administra chimioterapia de inducție urmată de radioterapie numai dacă ea nu poate fi realizată concomitent. Schemele de chimioterapie cuprind o asociere etoposid cu cisplatin ce poate fi înlocuit doar în cazul unor contraindicații cu carboplatin.

Boala extinsă

• La pacienții cu boală extinsă se recomandă aceeași schemă de tratament ca în boala limitată.

Boala recidivată

Majoritatea pacienților cu cancere microcelulare recidivează și trebuie considerați pentru chimioterapie de linia a II-a dacă prezintă un status de performanță bun. În cazul fața recidivei se vor diferenția tumorile:

– *sensibile* la tratament (recidivă la un interval >3 luni de la sfârșitul chimioterapiei de linia I)

– *rezistente* la tratament (cu recidivă la un interval <3 luni de la sfârșitul terapiei de linia I)

– *refractare* (fără răspuns la chimioterapia de linia I)

La pacienți refractari, opțiunile terapeutice sunt limitate deoarece combinațiile disponibile au eficacitate foarte scăzută. Ei pot fi incluși în studii clinice cu medicamente/combinații noi sau li se poate propune un tratament simptomatic.

La ceilalți pot fi propuse asociația ciclofosfamidă, doxorubicină și vincristină (CAV) sau topotecan I.V. sau per os sau chiar o reluare a terapiei de linia I dacă recidiva este tardivă >3-6 luni.

Tratamentul complicațiilor

Revărsatele pleurale recidivante și dispneizante necesită evacuare. În cazul pacienților care nu au primit încă chimioterapie, se poate aștepta răspunsul la chimio-

terapie înainte de a propune o simfiză pleurală. În caz de recidivă a epanşamentului pleural sau chiar de la început în cazul tumorilor ce nu răspund la tratament, se poate realiza o pleurodeză prin toracoscopie cu instilarea de talc intrapleural. La cazurile la care riscul unei anestezii este ridicat se poate încerca pleurodeza prin instilarea unei suspensii de talc pe un tub de dren. Talcul este mai eficient ca alte produse cum ar fi bleomicina, tetraciclină sau sângele autolog; care au fost în mare parte abandonate. La pacienţii care recidivează în urma pleurodezei se poate implanta un cateter intrapleural ce permite vidarea lichidului pleural cu riscuri infecţioase minime.

Revărsatele pericardice cu tamponadă necesită evacuare rapidă şi crearea unei comunicări pericardo-pleurale pe cale chirurgicală.

Obstrucţiile traheale sau pe bronşiile principale pot fi ameliorate prin dezobstrucţie endoscopică (electrorezecţie sau prin laser), eventual asociate cu plasarea unei endoproteze.

Hemoptiziile: hemostaticele nu au o eficacitate semnificativă. Pot necesita embolizarea percutană a arterelor bronşice. În cazul existenţei unor leziuni endobronşice limitate, acestea pot beneficia de electrocoagulare. În aşteptarea embolizării, în cazul hemoptiziilor masive se poate administra un analog de vasopresină (terlipresină). Acesta este contraindicat în cardiopatia ischemică, arteriopatia obliterantă, HTA prost controlată având în vedere efectul vasoconstrictor intens.

Sindromul de venă cavă superioară: în perioada acută necesită dezobstrucţie prin implantarea unui stent intracav asociat cu un tratament anticoagulant; tratamentul corticoid este puţin eficace; pacientul poate beneficia apoi de radio-/chimioterapie.

Compresiunile medulare trebuie diagnosticate precoce (prin IRM) urmate de o chirurgie de decompresie şi stabilizare vertebrală; radioterapia se va realiza secundar.

Urmărirea post-terapeutică

Urmărirea post-terapeutică a neoplasmelor bronhopulmonare se face utilizând mijloace clinice şi imagistice. Un bilanţ al răspunsului la tratament este recomandat a fi realizat după primele 2-3 cure de chimioterapie. Nu există o schemă standard de urmărire. Dată fiind natura agresivă a acestei neoplazii, după terminarea chimioterapiei se recomandă urmărirea periodică la un interval de 6-12 săptămâni după terminarea tratamentului utilizând aceleaşi mijloace imagistice ca şi la diagnostic. La pacienţii care supravieţuiesc pe termen lung, monitorizarea pe durată mai lungă este justificată de riscul de apariţie a celei de-a doua localizări.

Cancerele (Localizările) pulmonare secundare

La nivelul plămânului pot fi întâlnite localizări secundare ale practic tuturor cancerelor, plămânul fiind după ficat al doilea site metastatic ca frecvenţă. Aspectul radiologic poate fi acela al unei localizări nodulare unice sau multiple sau o limfangită carcinomatoasă. Leziunea primitivă poate fi uneori ocultă. Metastazele pulmonare pot surveni uneori la mulţi ani după tratamentul tumorii primare (uneori >5 ani în special în cazul cancerelor de sân sau de rinichi). Bilanţul diagnostic este identic cu cel al tumorilor primare. Obţinerea unui diagnostic histologic este obligatorie pentru toţi pacienţii la care se întrevede posibilitatea realizării unui tratament complementar indiferent de natura acestuia. În cazul metastazelor unice, în special cele apărute la mult timp după localizarea iniţială se poate pune în discuţie rezecţia chirurgicală a metastazei (chiar în

mod repetat) dacă: localizarea inițială este controlată, distanța față de primul tratament este ridicată și există o rezervă funcțională respiratorie suficientă. O alternativă o constituie un tratament prin radioterapie sau radiofrecvență.

Bibliografie

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 Mar 14;385(9972):977-1010. PubMed PMID: 25467588.
2. The World Cancer Report--the major findings. Central European journal of public health. 2003 Sep;11(3):177-9. PubMed PMID: 14514174.
3. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. Australian and New Zealand journal of public health. 2001 Jun; 25(3):203-11. PubMed PMID: 11494987.
4. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 2000 Aug 5;321(7257):323-9. PubMed PMID: 10926586. Pubmed Central PMCID: 27446.
5. Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B, et al. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. Health physics. 2007 Apr; 92(4):371-8. PubMed PMID: 17351502.
6. Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2003 Apr; 12(4):350-8. PubMed PMID: 12692110.
7. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The New England journal of medicine. 1994 Apr 14;330(15):1029-35. PubMed PMID: 8127329.
8. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. The New England journal of medicine. 1996 May 2; 334(18):1150-5. PubMed PMID: 8602180.
9. Machiela MJ, Hsiung CA, Shu X, Seow WJ, Wang Z, Matsuo K et al. Genetic variants associated with longer telomere length are associated with increased lung cancer risk among never-smoking women in Asia: a report from the female lung cancer consortium in Asia. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014 Dec 16. PubMed PMID: 25516442.
10. Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. International journal of cancer Journal international du cancer. 2003 May 1;104(5):650-7. PubMed PMID: 12594823.
11. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2002 Dec;11(12):1513-30. PubMed PMID: 12496039.
12. Manuguerra M, Saletta F, Karagas MR, Berwick M, Veglia F, Vineis P et al. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review. American journal of epidemiology. 2006 Aug 15; 164(4):297-302. PubMed PMID: 16707649.
13. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, Hu Y, Kelly ME, Gu TL, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012 Aug 15;18(16):4449-57. PubMed PMID: 22661537.

14. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. The New England journal of medicine. 2004 May 20; 350(21):2129-39. PubMed PMID: 15118073.
15. Travis WD, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., International Association for the Study of Lung Cancer., International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon Oxford: IARC Press Oxford University Press (distributor); 2004. p. 344.
16. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, Scagliotti GV, Huber RM, Sculier JP, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. The European respiratory journal. 2011 Aug; 38(2):239-43. PubMed PMID: 21804158.
17. Grigoriu B, Berghmans T, Meert AP. Management of EGFR mutated nonsmall cell lung carcinoma patients. The European respiratory journal. 2015 Apr; 45(4):1132-41. PubMed PMID: 25700389.
18. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nature medicine. 2012 Mar; 18(3):378-81. PubMed PMID: 22327623.
19. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e121S-41S. PubMed PMID: 23649435.
20. INCa. Cancer du poumon, Bilan initial In: collection Recommandations et référentiels océp, editor. boulognebillancourt: INCa; juin 2011.
21. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013 Jan; 266(1):304-17. PubMed PMID: 23070270.
22. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. The New England journal of medicine. 2013 Sep 5;369(10):910-9. PubMed PMID: 24004118. Pubmed Central PMCID: 3951177.
23. Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press; 2009. p. 163.
24. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. The New England journal of medicine. 2014 Nov 6;371(19):1793-802. PubMed PMID: 25372087. Pubmed Central PMCID: 4335305.
25. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. The New England journal of medicine. 2014 Nov 6;371(19):1813-20. PubMed PMID: 25372089.
26. Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J, Gu A, Shen J et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011 Aug; 6(8):1336-44. PubMed PMID: 21642863.
27. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. Thorax. 2007 Jan;62(1):43-50. PubMed PMID: 16825337. Pubmed Central PMCID: 2111271.
28. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). The European respiratory journal. 2009 Jul;34(1):17-41. PubMed PMID: 19567600.
29. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):7S-37S. PubMed PMID: 23649434.
30. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e314S-40S. PubMed PMID: 23649445.

31. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2015 Apr 20. PubMed PMID: 25897013.
32. Ansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology /ESMO. 2014 Aug; 25(8):1462-74. PubMed PMID: 24562446.
33. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavole A et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011 Sep 17; 378(9796):1079-88. PubMed PMID: 21831418.
34. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2014 Sep; 25 Suppl 3:iii27-39. PubMed PMID: 25115305.
35. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2007 Jun 6; 99(11):847-57. PubMed PMID: 17551145.
36. Grigoriu B, Meert AP, European Lung Cancer Working P. [Management of extensive disease small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party]. Revue medicale de Bruxelles. 2014 May-Jun;35(3):164-8. PubMed PMID: 25102583. Traitement des cancers bronchiques a petites cellules: maladies etendues. Recommandations de pratique clinique de l'European Cancer Working Party.
37. Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. Journal of oncology practice/American Society of Clinical Oncology. 2011 Nov; 7(6):395-8. PubMed PMID: 22379425. Pubmed Central PMCID: 3219469.
38. Okamoto I, Mitsudomi T, Nakagawa K, Fukuoka M. The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations. Therapeutic advances in medical oncology. 2010 Sep; 2(5):301-7. PubMed PMID: 21789142. Pubmed Central PMCID: 3126025.
39. Villaruz LC, Socinski MA. The Role of Anti-angiogenesis in Non-small-cell Lung Cancer: an Update. Current oncology reports. 2015 Jun; 17(6):448. PubMed PMID: 25947099.
40. Scagliotti GV, Bironzo P, Vansteenkiste JF. Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. Cancer treatment reviews. 2015 Apr 9. PubMed PMID: 25936526.
41. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2014 Aug; 25(8):1475-84. PubMed PMID: 24669016.
42. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi99-105. PubMed PMID: 23813929.

5. TUBERCULOZA

Gabriela Jimborean

1. Epidemiologia tuberculozei

Tuberculoza (TB) reprezintă cea mai frecventă boală infecto-contagioasă din lume în ciuda progreselor realizate în diagnosticul şi tratamentul bolii în ultimii ani şi a eforturilor deosebite din partea medicilor, a guvernelor din multe ţări şi a OMS. TB este o afecţiune gravă ce determină suferinţe bolnavilor, complicaţii severe, sechele invalidante, incapacitate de muncă, mortalitate ridicată şi un impact deosebit economico-social. OMS evaluează periodic endemia de TB şi lansează liniile strategice de intensificare a controlului TB: „The Global Plan to Stop TB 2006-2015"[1, 2]:

- Până în 2015 reducerea dramatică a poverii globale a TB şi până în 2050: eliminarea TB ca problemă de sănătate publică (<1 caz la 1 milion de locuitori);
- Îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei prin scăderea morbidităţii şi mortalităţii TB;
- Limitarea cât mai rapidă a răspândirii infecţiei şi a bolii TB;
- Accentuarea luptei comune împotriva TB, infecţiei HIV, malariei;
- Accentuarea depistării şi managementului TB multidrogrezistente (MDRTB);
- Accentuarea depistării TB la nivelul medicinii primare şi angajarea largă a tuturor furnizorilor de servicii medicale în controlul TB;
- Promovarea Standardelor Internaţionale de Control al TB.

Raportul OMS 2012 arată o **endemie mondială severă de TB**, dar în scădere lentă:[2]

- În 2011 cazuri noi (CN): 8,7 mil., din care 13% coinfectate HIV (faţă de 9,4 mil. CN în 2008);
- 95% din cazuri se găsesc în ţările în curs de dezvoltare; 80% din cazurile de TB se aglomerează în 22 ţări din Asia, Africa, America de sud; TB din "regiunea Europa" reprezintă 5% din TB globală;
- Mortalitatea prin TB: 1,4 mil. persoane/an (1 mil. decese la TB HIVneg. şi 430.000 la TB HIVpoz);
- O problemă îngrijorătoare este creşterea TB chimiorezistente la antibiotice şi mai ales a MDRTB („Multi-drog-resistant TB": rezistenţa bacililor cel puţin la izoniazidă şi rifampicină)[2, 3]. În 27 de ţări cu MDR extinsă sunt 60.000 cazuri MDR, iar 9% dintre acestea au XDRTB („Extensively drug-resistant TB": chimiorezistenţa la izoniazidă, rifampicină, la o quinolonă şi la aminoglicozide).[2, 3]

Cauzele menţinerii unei pandemii largi şi severe de TB sunt variate[4, 5, 6]:

– Criza economică mondială şi menţinerea unor zone pe glob în condiţii de sărăcie;

– Creşterea accelerată a populaţiei şi a nevoilor legate de igienă, alimentaţie, asistenţă medicală;

- Nerespectarea recomandărilor OMS cu privire la diagnosticul şi tratamentul TB;
- Creşterea pandemiei infecţiei HIV/SIDA (cu posibilităţi încă reduse de profilaxie, tratament şi de control al răspândirii infecţiei). În prezent nu există un vaccin antiretroviral eficient aprobat[1, 2];
- Creşterea MDR prin: lipsa de cooperare a pacienţilor la tratament, tratamentul incorect din punct de vedere al dozei, regimului de antibiotice, duratei, ritmului de administrare, lipsa medicaţiei antiTB de linia a II-a;
- Creşterea factorilor de risc pentru TB ce determină scăderea imunităţii celulare: fumat, consum de alcool şi droguri, poluare, boli respiratorii cronice (BPCO, cancer, silicoză), diabet, tumori, tratament cronic cu citostatice, cortizonice, sărăcie avansată, calamităţi naturale, războaie, migraţii etc.

Endemia de TB din România. Deşi în România incidenţa globală a TB (cazuri noi - CN şi recidive - R) este cea mai mare din UE, aceasta a scăzut cu 42% de la 142,2‰ în 2002, la 82,6‰ în 2011. Mortalitatea prin TB a scăzut de la 10,8‰ în 2002, la 6‰ în 2011. Rata de succes terapeutic la CN de TB pulmonară, confirmate bacteriologic, a crescut de la 78,8% în anul 2002, la 86,0% în 2009[3].

Chimiorezistenţa se citează la 13,3% la CN şi 33% la R. MDRTB se întâlneşte în 2,9% la CN şi în 10,7% la R, iar XDR la 11,4% din MDR (conform anchetei de chimiorezistenţă din anii 2003-2004)[3]. În decembrie 2010 se înregistrau 16.697 cazuri HIV/SIDA (din care 12.068 în stadiul SIDA). Anual în România sunt notificate peste 200 cazuri cu co-morbiditate TB-HIV/SIDA[3].

În **România** există în derulare **Programul Naţional de Control al TB 2013-2017** (PNCT) elaborat de experţii în pneumologie cu respectarea reglementărilor OMS şi UE. Acest program stabileşte strategia, obiectivele, mijloacele de prevenire, depistare şi de tratament ale TB: „Scopul strategiei PNCT este de a contribui la îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei din România, prin reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin TB şi limitarea cât mai rapidă a răspândirii infecţiei şi a bolii în populaţie"[3]. Încă din anul 2005, în România s-a aplicat în toate regiunile ţării strategia OMS de tratament strict supravegheat pentru evitarea chimiorezistenţei DOTS („Direct Observed Treatment in Short course")[1, 2, 3].

Unul din conceptele de bază ale PNCT îl reprezintă **integrarea activităţilor antituberculoase în activitatea de asistenţă medicală de bază.** Întreg personalul medical va contribui la prevenirea, depistarea şi combaterea TB cu derularea unui pachet minim de activităţi de diagnostic şi supraveghere a TB sub coordonarea reţelei de pneumologie.[2, 3]

2. Etiologia tuberculozei

*a) **Micobacteriile tuberculoase*** fac parte din "complexul tuberculos" al genului *Mycobacterium* şi determină TB pulmonară sau extrapulmonară la om sau animale[4, 5]:

– *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch, Robert Koch 1882) este principalul agent al TB la om;

– *Mycobacterium bovis* (Th. Smith, 1896) determină TB la bovidee, dar şi la om;

– Bacilul vaccinal Calmette Guérin (BCG) derivă din *M. bovis* (atenuat dar cu capacitate imunogenă);

*b) **Micobacteriile atipice, netuberculoase (MNT)*** determină îmbolnăviri asemănătoare TB[6, 7, 8]:

- Sunt larg răspândite în mediu (aer, sol, apă, plante, alimente, tegumente, mucoase);
- Nu se transmit de la om la om. Parazitarea omului cu MNT se produce fie ca saprofiţi nepatogeni, ca oportunişti condiţionat patogeni sau ca patogeni ce produc îmbolnăviri în condiţiile scăderii imunităţii;
- Au o patogenitate redusă comparativ cu cea a BK, dar au rezistenţă nativă la drogurile antiTB clasice;
- Determină forme clinice pulmonare sau extrapulmonare cu evoluţie lentă;
- Se asociază cu condiţii de scădere a imunităţii generale (infecţii HIV/SIDA, citostatice) sau a apărării locale (bronşiectazii, BPCO, silicoză, neoplasm bronho-pulmonar, fibroze, mucoviscidoză, anomalii scheletice). Pot complica chirurgia pe cord deschis, chirurgia ochiului, chirurgia estetică sau a transplantelor[4, 6, 7, 8].

Micobacteriile sunt bacilli Gram+, uşor încurbaţi, neramificaţi, imobili, nesporulaţi şi fără capsulă, aerobi, cu multiplicare lentă la 24 ore, cu proprietatea de acido-alcoolo-rezistenţă caracteristică genului *Mycobacterium*. **Acido-alcoolo-rezistenţa** se datorează acizilor micolici din peretele celular care împiedică decolorarea cu acizi/alcooli (după colorare cu fuxină bazică). Pe această proprietate se bazează coloraţia specifică pentru microscopie Ziehl–Neelsen (micobacteriile apar în culoarea roşie)[4, 7, 8, 9].

Micobacteriile sunt distruse de unele antibiotice, de lumina solară directă, razele UV, căldură, substanţe antiseptice. Spălarea pe mâini cu apă şi săpun asigură o bună îndepărtare a germenilor şi reprezintă alături de ventilaţia eficientă a încăperilor, dezinfecţia şi igienizarea curentă a obiectelor din mediu una dintre cele mai simple şi eficiente măsuri de protecţie împotriva infectării persoanelor expuse surselor bacilifere[4, 8]. Chimioterapia antiTB reprezintă însă cel mai important mijloc de profilaxie a răspândirii TB prin debacilizarea sursei şi întreruperea transmisiei la contacţi[3].

3. Patogeneza tuberculozei

La om, infecţia nu este însoţită întotdeauna de îmbolnăvirea TB[10]. Factorii care determină progresia infecţiei spre boala activă sunt dependenţi de caracterul sursei (bogăţia în germeni), de transmisie (calea aeriană, durata lungă şi intimă a contactului, igiena mediului deficitară) şi de condiţiile ce scad capacitatea de reacţie şi apărare a organismului receptor[4, 8, 9].

Factorii de risc pentru TB ce acţionează la nivelul organismului receptor sunt **factori interni, de teren** (infecţie HIV/SIDA, hemopatii maligne, tratament cronic cu corticoizi, citostatice sau anti TNFα, diabet, colagenoze, insuficienţă renală, tumori, boli respiratorii cronice - silicoză, BPOC, neoplasm bronhopulmonar) şi factori externi de mediu (carenţe alimentare, alcoolism, tabagism, consum de droguri, surmenaj, igienă precară, sărăcie, mediul carceral, catastrofe naturale, migraţii, războaie)[4, 8, 9, 10].

BK sunt răspândiţi în aer de bolnavii eliminatori de germeni („baciliferi") care tuşesc sau strănută. Persoanele aflate în contact strâns, de lungă durată cu aceşti bolnavi (la domiciliu, la locul de muncă) au cel mai mare risc de infecţie. Bacilii depuşi în căile aeriene ale contactului sunt eliminaţi prin mijloace nespecifice de apărare prin „clearance mucociliar" (fixarea germenilor pe mucusul din căile aeriene, transportul lor în amonte şi eliminarea lor prin tuse şi expectoraţie)[4, 5, 10].

Germenii ce au reuşit să ajungă până în alveole sunt apoi fagocitaţi de către macrofagul alveolar (Mf) cu declanşarea unui ***răspuns imun specific*** ce va duce în marea majoritate a cazurilor la controlul infecţiei şi împiedicarea îmbolnăvirii. În 5% din cazuri, infecţia primară progresează spre TB activă (mai ales la preşcolarii din focarele necontrolate cu igienă precară)[5, 9, 10]. TB primară se vindecă de regulă spontan prin edificarea unei imunităţi celulare, dar cu persistenţa unei infecţii latente. În perioada postprimară dacă imunitatea celulară diminuă sub influenţa unor factori favorizanţi pentru TB, infecţia persistentă se poate reactiva în aprox. 5% din cazuri cu apariţia TB secundare. La bolnavii HIV + reactivarea infecţiei este foarte mare (aprox. 8%/an)[5, 7].

În timpul fazei iniţiale a TB primare bacilii se multiplică în plămân, formează o leziune primară (focar Ghon), iar Mf vor fagocita germenii şi îi vor transporta prin sistemul limfatic până în ganglionii limfatici regionali (adenopatia satelită a complexului primar TB). Chiar în formele uşoare sunt posibile diseminări oculte prin torentul sanguin către organe mai îndepărtate cu însămânţări minime care se remit odată cu maturizarea imunităţii celulare, dar în care persistă germeni qviescenţi (stau la baza ftiziogenezei secundare prin mecanism endogen)[9, 10].

BK sunt preluaţi de Mf, procesaţi şi anumite Ag (epitopi) sunt prezentate limfocitelor (Ly) T Ag-specifice. LyTh (CD4+) induc şi ajută răspunsul imun celular, iar LyTs (CD8+) cu funcţii supresoare şi citotoxice recunosc Ag şi au rol în necroza cazeoasă[4, 5, 7]. Sub acţiunea Ag, LyT se sensibilizează şi se transformă blastic cu apariţia unor subgrupe celulare: Ly cu memorie imunitară şi viaţă lungă (LyTCD4) şi Ly secretante de limfokine ce amplifică răspunsul imun celular, participă la formarea granuloamelor şi contribuie la maturizarea imunităţii celulare (factorul de inhibiţie a migrării macrofagelor, factori chemotactici, factorul activator al Mf, interferon imun γ). Mf activate eliberează Tumor Necrosis Factor cu rol în edificarea granuloamelor TB. Reacţia inflamatorie specifică antiTB are la bază instalarea **hipersensibilităţii întârziate de tip celular tip IV** secondată de **imunitatea celulară protectoare**[4, 5, 9]. Activarea celulară este implicată în leziunile tisulare, reprezentând preţul plătit pentru distrugerea germenilor intracelulari. Reacţiile extensive apar printr-o hipersensibilitate exagerată sau imunitate insuficientă. Moderarea lor se produce odată ce, paralel cu necrozele celulare, se realizează distrugerea eficientă a germenilor (cu scăderea stimulului Ag) şi intensificarea reacţiei fibrogenetice ca expresie a instalării imunităţii celulare protectoare[4, 10].

Imunitatea celulară este *protectoare* (împiedică de regulă difuziunea infecţiei primare spre forme manifeste şi complicaţii), asigură *rezistenţa faţă de suprainfecţii* BK, este *relativă* (nu exclude integral apariţia bolii în condiţii de risc), este condiţionată de persistenţa infecţiei în organism sau de noi "rapeluri" infectante. **Imunitatea umorală** în TB este prezentă sub forma elaborării de Ac faţă de Ag BK (pot constitui markeri ai infecţiei), dar încă nu s-a probat un rol de protecţia faţă de îmbolnăvire[7].

Inflamaţia TB cuprinde 3 componente: exsudaţie, necroză, proliferare cu fibrozare. **Granulomul TB** este o structură specifică care permite confirmarea TB. Conţine la interior o zonă de necroză cazeoasă (cu pH acid, săracă în nutrienţi şi O_2 improprie diviziunii BK), 1-2 celule gigante Langhans (Mf activate multinucleate), un strat de Mf „epitelioide" activate, un strat de limfocite, iar la periferie fibroblaşti ce produc fibre de colagen (vor participa la procesele reparatorii cu fibrozarea leziunii şi cicatrizare)[10]. Granulomul TB este avascular, cu anoxie, acidoză şi produşi toxici în necroză,

ceea ce inhibă multiplicarea BK. BK sunt izolaţi şi împiedicaţi să disemineze. În evoluţia nefavorabilă, granulomul se extinde, confluează cu nodulii vecini, iar distrugerile tisulare avansează. Evoluţia favorabilă duce la distrugerea marii majorităţi a germenilor şi fibrozare (frecvent depunere de Ca^{++}). La pacienţii HIV+ deficitul imun asociază o slabă proliferare a Ly şi Mf, lipsă de formare a granuloamelor şi o diseminare sistemică necontrolată[4, 5].

4. Manifestări clinice în TB pulmonară

În funcţie de ciclul infecţiei şi al îmbolnăvirii, TB poate avea o etapă primară şi una secundară. TB determină în mare majoritate forme pulmonare, în aprox. 10% pleurezie şi în 5% TB extrapulmonară.[9, 11]

Tuberculoza primară dezvoltă aspecte tipice de „complex primar TB": afect primar în parenchimul pulmonar, limfangită şi adenopatie hilo-mediastinală. Simptomatologia TB primare poate lipsi complet sau se poate exprima prin simptome generale şi/sau locale de diferite grade de intensitate. Impregnarea bacilară are debut şi evoluţie lentă: inapetenţă urmată de scădere ponderală (mai mult de 10%), astenie, scăderea performanţelor fizice sau şcolare la copii, stare subfebrilă prelungită, transpiraţii[9, 10]. Simptomele locale sunt fie absente, fie se manifestă prin tuse uscată >3 săptămâni rebelă la tratamente clasice. Mai rar, mai ales la sugar pot apărea: dispnee, tiraj, cornaj în adenopatiile voluminoase[9].

Simptomele nu sunt specifice, dar gruparea lor şi mai ales trenanţa lor obligă la suspicionarea unei TB şi declanşarea investigaţiilor paraclinice. Diagnosticul diferenţial al impregnării bacilare va fi efectuat cu hepatita virală, reumatismul articular acut, afecţiuni cronice de focar, malnutriţie, parazitozele intestinale, hipertiroidismul, debutul unor afecţiuni hematologice/neoplazice[4, 9, 10]. TB primară asociază şi unele fenomene asociate hipersensibilităţii imune exacerbate: eritem nodos, eritem polimorf, keratoconjunctivită flictenulară, nefrite, purpure hemoragice[4, 9]. TB primară se vindecă de regulă spontan cu excepţia unor forme complicate (mai ales la sugarii din focarele bacilifere necontrolate şi netratate) cu perforaţie ganglio-bronşică, atelectazie, pleurezie serofibrinoasă, bronhopneumonie cazeoasă sau cu diseminări hematogene şi TB miliară[10].

Diseminarea limfohematogenă apare în perioada primară dar se poate întâlni la orice vârstă. Diseminările micronodulare pot fi discrete sau masive, pulmonare, extrapulmonare sau generalizate. În forma generalizată apare impregnarea bacilară cu febră înaltă septică, tuse seacă/mucopurulentă rozată, insuficienţă respiratorie, hepato-splenomegalie, ascită, iritaţie meningeală (40%), poliserozită (15%)[4, 9, 10]. Sub tratament, nodulii fie se resorb, fie se fibrozează cu persistenţa unei fibroze interstiţiale difuze. Diagnosticul diferenţial cu: septicemia cu germeni nespecifici, carcinomatoza, colagenozele imune, iar formele cronice cu pneumoconiozele, sarcoidoza sau fibrozele de expunere (la substanţe chimice, droguri, radiaţii, „plămânul de fermier" etc.). TB miliară cronică se datorează unor diseminări hematogene discrete, pulmonare sau extrapulmonare: la nivelul vârfurilor pulmonare, rinichiului, corticosuprarenalei, oaselor spongioase, trompelor uterine, epididimului, prostatei, peritoneului, ganglionilor etc. Simptomatologia clinică este foarte modestă sau lipseşte. Leziunile se fibrozează cu persistenţa unor BK dormanţi cu potenţial de reactivare. Astfel se explică ftiziogeneza endogenă, cu dezvoltarea TB secundare[10, 11].

Tuberculoza secundară are următoarele caracteristici:

• Apare pe un organism sensibilizat în prealabil de către infecţia primară la un interval variabil de la infecţia primară, fie imediat (la imunodeprimaţi sau în suprainfecţiile masive), fie în primii 1-3 ani de la prima infecţie, fie după mai mulţi ani ca o reactivare tardivă[5, 7];

• Ftiziogeneza este endogenă (prin reactivarea unor focare primare de diseminare limfo-hematogenă), exogenă (expunerea repetată la cantităţi mari de bacili) sau mixtă. Nu se asociază de adenopatii satelite.

• Vindecarea nu se produce spontan, evoluţia este cronică în puseuri şi remisiuni. Fiecare nou puseu este mai grav decât precedentul şi este grevat de riscul complicaţiilor şi al chimiorezistenţei germenilor[4, 9, 10];

• Se descriu mai multe forme anatomo-clinico-radiologice de TB pulmonară secundară: forme nodulare, forma infiltrativă, forma cavitară, tuberculomul (formă circumscrisă, încapsulată), TB endobronşică.

Taboul clinic al TB secundare pulmonare cuprinde semnele generale ale impregnării bacilare asociate de tuse (iniţial seacă apoi mucopurulentă, posibilă hemoptizie), uneori dificultate în echilibrarea unui diabet, amenoreea nejustificată, anemie, caşexie. În formele avansate, apar semnele complicaţiilor: dispnee prin insuficienţă respiratorie, pleurezie serofibrinoasă sau empiem, pneumotorace, caşexie, fibroze pulmonare extinse, bronşiectazii, amiloidoză, hipofuncţii glandulare, cord pulmonar cronic[4, 9].

4. Explorări paraclinice

Investigaţiile paraclinice utile în diagnosticul TB sunt: examenul bacteriologic, examenul histopatologic, explorările imagistice, testul tuberculinic, testul Quantiferon[4, 12, 13].

a) **Examenul bacteriologic** pentru micobacteriile TB cuprinde: **microscopia în coloraţia Ziehl-Neelsen, însămânţarea pe medii de cultură** (mediul solid Löwenstein Jensen sau medii rapide lichide Bactec), antibiograma şi metode moderne ale biologiei moleculare (Polymerase Chain Reaction - PCR)[5, 12]. Examenul bacteriologic este principala metodă pentru diagnosticul de certitudine al TB[3]. Produsele destinate examenului bacteriologic sunt: sputa expectorată spontan prin tuse (3 spute în zile diferite) sau prin metode de stimulare (cu mucolitice, "sputa indusă" după aerosoli expectoranţi hipertoni 5-10%, "spălătura bronşică"), lavajul bronhoalveolar prin bronhoscopie, lichidul pleural, pericardic sau LCR, tubajul gastric la copii mici, puroiul fistular, urina, triturat tisular bioptic, materiile fecale etc[4, 5, 9]. Identificarea speciilor este dificilă şi costisitoare şi necesită laboratoare de referinţă pentru culturi pe medii speciale, teste enzimatice şi de serodiagnostic, cromatografie, PCR[12].

b) **Examenul histopatologic** este a doua investigaţie ce permite confirmarea TB prin evidenţierea granuloamelor specifice. Biopsia va fi efectuată fie prin endoscopii (fibrobronhoscopia, pleuroscopia, gastroscopia, recto-colonoscopia, artroscopia, laparoscopia, cistoscopia), fie chirurgical.

c) **Investigaţia imagistică** (radiografie, CT, ecografia) este utilă în diagnosticul TB pulmonare şi extrapulmonare. Are o sensibilitate înaltă, dar specificitate joasă. Radiografia oferă criterii solide în TB pulmonară neconfirmată bacteriologic şi este utilă în screening-ul persoanelor cu risc sau a contacţilor[3, 4].

d) **Intradermoreacţia la tuberculină** (IDR2PPD) este utilizată ca metodă convenţională pentru depistarea infecţiei bacilare (testul este un marker al infecţiei naturale sau vaccinale, dar nu certifică boala). IDR2PPD este utilizat în scop diagnostic în suspiciunea infecţiei TB la copiii simptomatici sau la cei din focarele TB cu ocazia anchetei epidemiologice, la pacienţii cu infecţie HIV, la copiii ce intră în centrele de plasament sau cămine şi pentru aprecierea eficienţei vaccinării BCG[3].

Reacţia pozitivă este reacţia inflamatorie/induraţia ≥10 mm ce apare la 72 ore de la injectare. Induraţia este reliefată, eritematoasă, delimitată net de tegumentul normal. Convenţional se admite că la persoanele imunocompetente: **reacţia <9 mm** semnifică alergie post-vaccinală BCG sau infecţie cu micobacterii atipice; **reacţia moderată 10–17 mm**, sugerează infecţia cu BK sau bovis, iar **reacţia intensă, >18 mm** (hiperergia), cu/fără ulceraţii, flictene, nu semnifică neapărat TB activă, ci doar probabilitatea unei infecţii cu risc crescut de evolutivitate a leziunilor[3]. **Reacţia negativă** (anergia) reprezintă lipsa de răspuns la PPD şi poate fi întâlnită în mai multe situaţii: organismul testat este neinfectat; organismul este infectat în faza antealergică; organismul este infectat, dar se află sub incidenţa unor condiţii anergizante (tratament de durată cu cortizonice sau citostatice, radioterapie, boli infecţioase anergizante, neoplazii, hemopatii maligne, sarcoidoză, insuficienţă renală şi dializă cronică, diabet zaharat, intervenţii chirurgicale recente, lăuzia, vârste înaintate, caşexia, TB gravă ("anergie pozitivă"), miliara TB.

e) **Quantiferon TB Gold** (QFT-G) şi T-SPOT TB sunt teste IGRA ("Interferon Gama Releasing Assay") ce măsoară valoarea interferonului imun (IFN-γ) eliberat de limfocitele activate la persoanele sensibilizate de prezenţa infecţiei. Teste IGRA sunt utile în diagnosticul infecţiei şi auxiliar pentru TB boală[5]. Examenul bacteriologic şi radiografia sunt însă absolut necesare pentru diferenţierea între infecţia TB latentă şi boala activă. Avantajul faţă de testul PPD îl constituie faptul că testul nu dă rezultate pozitive la cei cu BCG recent sau la infecţiile MNT. Dezavantajele QFT-G: rezultate fals negative în 20% (la imunodeprimaţi), este scump, datele sunt limitate la copiii <17 ani, la contacţii recenţi ori cu imunodeficienţe majore[3, 13]. În absenţa bolii, la un test pozitiv se va efectua chimioprofilaxie la persoanele cu risc crescut. În caz de QFT-G negativ, dar cu contact recent cu pacienţi baciliferi – se va repeta testul >8-10 săptămâni. Pacienţii <5 ani sau imunodeprimaţi, cu contact recent cu baciliferi şi QFT negativ, aflaţi în "fereastra de anergie" necesită chimioprofilaxie şi un control clinic, radiolo-gic, bacteriologic pentru excluderea bolii[13].

6. Diagnosticul tuberculozei

Criteriile diagnosticului în TB primară[4, 5, 9]**:**

– **Epidemiologic** - contact cu o sursă baciliferă şi prezenţa factorilor de risc de scădere a imunităţii;

– **Clinic** - sindrom de impregnare bacilară, tuse, dispnee, anemie (simptomele pot lipsi);

– **Examenul radiografic** - adenopatie hilo-mediastinală. În formele complicate congestii perifocale sau atelectazii prin compresii bronşice şi perforaţii gangliobronşice, posibile diseminări hematogene miliare;

– **IDR2PPD** frecvent pozitiv (negativ în perioada antealergică sau la pacienţii imunodeprimaţi);

– **Examenul bacteriologic** pentru BK este rar pozitiv. Va fi efectuat din sputa indusă, lavajul gastric matinal, din aspiratul bronhoalveolar bronhoscopic (în perforaţia gangliobronşică, miliară sau la HIV+)[7];

– Excluderea altor cauze de adenopatii (hemopatii maligne, sarcoidoză, infecţii nespecifice, tumori);

– **Proba terapeutică pozitivă** sub medicaţie antiTB[3, 4, 5].

Criteriile diagnosticului în TB secundară:

– **Clinic** - impregnare bacilară accentuată, tuse trenantă, hemoptizie, simptomele complicaţiilor;

– **Examenul radiologic** - leziuni polimorfe, situate predominat în regiunile apicale şi dorsale bilateral, asimetric, neomogene: opacităţi nodulare, infiltrative nesistematizate sau cavităţi în diferite stadii de evoluţie, cu remanieri fibroase, asociate de sechele primare şi semnele unor complicaţii (pleurezie, pneumotorace, bronşiectazii, diseminări bronhogene şi hematogene, retracţii). Dinamica radiologică este lentă (atât spontan, cât şi sub tratament), evoluţia este staţionară sub antibioticele nespecifice şi favorabilă sub antibioticele antiTB. Vindecarea sub tratament se realizează frecvent cu sechele fibroase[4, 5, 9].

– **Examenul bacteriologic** este de regulă pozitiv din sputa spontană sau sputa indusă.

Diagnosticul asocierii morbide HIV/SIDA. Pacienţii HIV+ au un risc de 20-30 ori mai mare de îmbolnăvire pentru TB, faţă de cei HIV negativi. TB accelerează evoluţia naturală a infecţiei HIV. Conform Protocolului de Colaborare între Comisia Naţională de luptă Anti-SIDA şi PNCT, vor fi testate HIV toate cazurile de TB pulmonară şi extrapulmonară (după consiliere prealabilă). Toţi pacienţii infectaţi HIV vor fi investigaţi bacteriologic pentru BK şi radiologic în scopul depistării precoce a TB[3].

Diagnosticul TB extrapulmonare se află în responsabilitatea specialistului de organ, fiind susţinut în special de examenul histopatologic sau bacteriologic. Diagnosticul TB extrapulmonare este dificil şi necesită excluderea altor patologii de către medicii din specialităţile implicate. În localizările multiple dintre care cel puţin una pulmonară, primează diagnosticul de TB pulmonară[3].

Cele mai frecvente localizări extrapulmonare ale TB sunt: pleurezia, limfadenita TB, TB osteo-articulară, TB uro-genitală, pericardita, TB peritoneală, TB gastro-intestinală, laringita TB, TB oculară, TB otică, TB corticosuprarenalei (cu boală. Addison), TB cutanată, meningita TB (cu sau fără TB miliară)[11].

7. Complicaţiile tuberculozei

Complicaţiile TB pulmonare sunt numeroase în absenţa diagnosticului precoce şi al tratamentului. Cele mai importante complicaţii sunt: hemoptizia, pneumotoracele spontan, pleurezia serofibrinoasă şi empiemul TB, bronşiectaziile, supuraţiile secundare cu floră nespecifică sau fungi (aspergiloame intracavitare), tulburările endocrine (insuficienţa corticosuprarenală cronică, hipofuncţia tiroidiană şi gonadică), tulburările metabolice prin inflamaţie cronică şi diseminări sistemice (tulburări hepatice, renale, nervoase, anemie, caşexie etc.), insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar cronic.[4, 7, 11]

Hemoptizia este eliminarea sângelui pe nas sau pe gură din căile respiratorii sau plămâni. Poate să apară atât în TB primară (perforaţii gangliobronşice, cazeificarea afec-

tului primar, pneumonie cazeoasă), cât mai ales în TB secundară infiltrativă şi cavitară. Debutul este brusc fără prodroame, iniţial senzaţie de căldură retrosternală, apoi gâlgâieli, tuse şi evacuarea sângelui spumos, sărat pe nas sau pe gură, însoţit de anxietate, uneori dispnee, hipotensiune, paloare prin anemie sau şoc hemoragic. Hemoptizia se repetă şi se termină lent cu spute hemoptoice cu sânge brun. Bolnavul este anxios, pletoric (posibil HTA asociată) sau palid, raluri bronşice ronflante, subcrepitante şi crepitante supraadăugate leziunilor preexistente[4, 8, 10]. Tratamentul hemoptiziei este de urgenţă, cu internare în secţie de pneumologie sau ATI:

- Repaus fizic, vocal, psihic, poziţie semişezândă sau în decubit lateral pentru uşurarea expectoraţiei[4, 10].
- Interzicerea alimentelor fierbinţi; o alimentaţie uşoară semilichidă, rece, va fi permisă după câteva ore.
- Pungă cu gheaţă pe torace, tratament etiologic (antiTB, hipotensor, antibiotice nespecifice).
- Antihemoragice: vitamina K, etamsilat, adrenostazin, vitamina C, calciu gluconic, cortizonice, aport de factori de coagulare prin sânge sau plasmă proaspătă[4, 10].
- În hemoptiziile mari: tratament bronhoscopic sau chirurgical. Bronhoscopia permite: cauterizarea zonei hemoragice, aspirarea secreţiilor stagnante vâscoase ce produc atelectazii şi suprainfecţii, irigare cu soluţii saline îngheţate, hemostatice (trombină, vasoconstrictoare - adrenalină, bureţi de gelatină "Gelfoam" sau fibrină), Laser coagulare, electrocauterizare, tamponament cu pense, compresie cu tub metalic rigid sau sonda cu balonaş, inserţia de tub endotraheal cu dublu lumen[8, 14].

Pneumotoracele (PTX) se datorează perforaţiei în pleură a unui focar cazeos subpleural sau a unei caverne superficiale. Poate fi PTX închis (comunicarea bronhopleurală se închide spontan), deschis (breşa este largă, persistentă) sau cu "supapă" (aerul intră în cavitatea pleurală în inspir şi nu mai iese în expir). Clinic apare junghi toracic, tuse seacă, dispnee, hipersonoritate pulmonară cu absenţa murmurului vezicular, iar radiologic imagini de hipertransparenţă între peretele toracic şi pleura viscerală (plămânul cu diferite grade de colabare), fără desen pulmonar vascular. În plămân se pot evidenţia leziuni sugestive pentru TB. Tratamentul PTX poate fi conservativ medical (PTX mic, parţial, închis) cu tratament etiologic, repaus şi antitusive. PTX mare, cel cu leziuni pulmonare vechi scleroase sau cu empiem necesită tratament chirurgical: pleurotomie minimă cu drenaj aspirativ continuu sau toracotomie cu fistulectomie sau decorticare şi drenaj sau rezecţii pulmonare în leziunile extinse[5, 7, 9, 10].

Pleurezia TB poate fi serofibrinoasă sau empiem. Debutul este insidios cu impregnare bacilară şi tuse sau acut cu sindrom pleural tipic (junghi toracic, tuse seacă, febră); dispneea apare ulterior în funcţie de creşterea lichidului. Obiectiv se evidenţiază matitate/submatitate bazală delimitată superior de o linie oblică în sus şi în afară asociată cu frecătură pleurală şi diminuarea până la abolire a murmurului vezicular, uneori suflu pleuretic. Examenul radiografic: opacitate omogenă în sinusul costo-diafragmatic, cu contur supero-intern concav. Pleurezia TB este de regulă unilaterală. În colecţiile masive opacitatea este intensă cuprinzând întreg hemitoracele cu împingerea mediastinului de partea opusă. CT este recomandată în formele închistate şi în empiem[4, 7, 9].

Diagnosticul pozitiv al pleureziei serofibrinoase TB:

Criterii de certitudine: prezenţa BK la microscopie/cultură/PCR în spută, lichidul pleural sau în biopsia pleurală percutană, prin toracoscopie sau toracotomie. Examen histopatologic evidenţiază granuloame TB specifice în prelevatele pleurale obţinute prin puncţie biopsie pleurală, toracoscopie sau toracotomie[4, 7, 15].

Criterii de probabilitate[4, 7, 9]:

• Vârsta tânără <40 de ani; antecedente personale de TB pulmonară sau contaminare recentă cu BK;

• Context clinico-radiologic pentru TB activă. IDR2PPD pozitiv sau care devine pozitiv după tratament;

• Exsudatul pleural: lichid clar, bogat în Ly (>75%), sărac în celule mezoteliale <2,5%, glicopleurie <80 mg%, ADA adenozin-deaminaza >70 U/L, γIFN crescut >2 U/ml, lizozim pleural/lizozim plasmatic >2;

• Evoluţie favorabilă sub tratament strict antituberculos, vindecare cu sechele fibroase.

8. Tuberculoza extrarespiratorie

TB ganglionară secundară afectează de regulă un grup ganglionar, predominant cel laterocervical unilateral, dar şi axilar, inghinal sau profund. Iniţial ganglionii sunt moi apoi determină periadenită, iau aspect pseudotumoral, se află în diferite stadii de evoluţie, ulterior colicvează şi fistulizează la piele. Prin orificiile fistulare se poate elimina cazeum (BK+). În timp fistulele se închid spontan, determină cicatrice, retractile şi determină un aspect de „gât scrofulos"[7, 8, 10, 11]. IDR2PPD este pozitiv. Examenul bacteriologic din puroiul fistular este pozitiv în aproximativ 50% pentru BK sau *M. bovis*. Examenul histopatologic din piesa de excizio-biopsie evidenţiază granuloame TB şi permite diferenţierea de adenite nespecifice, mononucleoză sau infecţie HIV (nu abcedează, reacţii serologice), lues, bruceloză, actinomicoză, limfoame, leucemii, metastaze tumorale, sarcoidoză (granuloame epitelioide necazeificate), tumori benigne/maligne salivare. Tratamentul este mixt cu regimuri standard de antibiotice antiTB şi tratament chirurgical[10, 11].

Afectarea TB a SNC se produce prin diseminări hematogene a germenilor la nivelul plexurilor coroide, în substanţa subcorticală (meningită/encefalită), la nivelul măduvei (mielită) sau mai rar cu formarea unui tuberculom cerebral. Clinic debutul este lent, insidios cu impregnare bacilară, hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, convulsii, tulburări de conştienţă, comă), semne neurologice: durere, fotofobie, contractură, semne de focar. LCR este clar, hipertensiv, uşor xantocrom, cu văl fibrinos; ex. bacteriologic rar pozitiv (10-20% M, 50-80% cultura, PCR diagnostic rapid)[7]. Examenul bacteriologic va fi efectuat şi pentru flora nespecifică, iar la HIV+ şi imunodeprimaţi se vor face şi examinări micologice, teste pentru criptococ sau toxoplasma. Examenul citologic relevă >75 Ly, examen biochimic: proteine >200-300 mg%, glucoza <60 mg%, pH scăzut, reacţia „la triptofan" intens pozitivă, QFT-G pozitiv[16]. BK va fi căutat în spută, iar ex. oftalmoscopic arată tuberculi coroidieni sau edem papilar. Radiografia pulmonară prezintă în >50% leziuni de TB, mai ales miliară. TC poate evidenţia semne de edem cerebral sau tuberculoame[4, 10, 11].

TB osteoarticulară se manifestă mai frecvent sub forme mixte osteo-articulare, la nivelul articulaţiilor mari suprasolicitate sau supuse unor mici traumatisme (articulaţii sacroiliace, coxofemurale, ale coloanei vertebrale „Morb Pott", genunchi, gleznă)[5]. Simptomele constau în durere maximă într-un punct fix, exacerbată de presiune şi mişcare, predominent nocturnă ce iradiază la nivelul nervilor, cedează la repaus şi la imobilizare[4, 11]. Semnele celsiene sunt prezente: tumefiere prin edem articular şi periarticular, tegumente palide, insuficienţă funcţională şi poziţii antialgice vicioase, hipotrofie musculară. În formele avansate apar fistule sau abcese osifluente prin care se scurge cazeum gălbui (BK +)[10, 17]. Examenul radiologic sau TC evidenţiază osteoporoză locală, distrugerea compactei osoase, zone de necroză cu cavităţi relativ bine delimitate, cu sechestre în interior, modificări ale spaţiului articular cu îngustare, distrugerea cartilajului articular, lichid articular în exces, subluxaţii, deplasări, fracturi, îngroşarea capsulei articulare, tumefierea părţilor moi, tardiv abcese para-articulare[17]. IRM este util în formele incipiente şi profunde unde accesul la recoltarea produselor pentru ex. bacteriologic sau histopatologic este limitat. Ex. bacteriologic: BK din abcesul fistulizat sau puncţie articulară poate fi pozitiv, PCR fiind foarte utilă[5, 17, 18]. Examenul histopatologic: biopsia de sinovială sau din sechestrele osoase evidenţiază granuloame TB şi permite diagnosticul diferenţial cu osteomielita şi osteoartrita, reumatismul articular acut sau cronic, traumatismele osteoarticulare, tumorile maligne, chisturile osoase şi malformaţiile congenitale, luesul[4, 11, 18]. Tratamentul cuprinde antibiotice antiTB în regimuri standard ca şi în alte forme de TB. Tratamentul chirurgical este recomandat în formele cu abcese reci osifluente, fracturi patologice cu compresiuni şi pentru corecţia unor anchiloze, deformări.

TB urogenitală. TB aparatului urinar evoluează cu simptome: polakiurie mai ales nocturnă, leucociturie şi hematurie microscopică, piurie cu urine tulburi, durere preşi postmicţională, tenesme vezicale. **TB genitală** la bărbaţi determină frecvent orhiepididimită, iar la femei anexite +/- piosalpinx, abcese ovariene şi sechele tubare/uterine cu sterilitate, sarcini extrauterine sau avorturi habituale. Ecografia şi urografia IV arată în TB renală un rinichi mai mic, cu contur neregulat, uneori cu calcifieri, leziuni pielocaliceale (ulceraţii papilare, papile balonizate, alungite sau amputate, cu stricturi prin fibroze, caverne parenchimatoase, iar bazinetul cu ulceraţii/stricturi la joncţiunea pieloureterală cu dilatare şi hidronefroză[4, 11, 19]. În faze avansate există retracţii mutilante ale rinichiului ("rinichi mic mastic" mut urografic), ureterul este dilatat şi alungit, sinuos, hipertrofic pentru învingerea unor stenoze subiacente, reflux vezico-uretral, vezica urinară mică, scleroasă; prostata poate prezenta cavităţi[4, 7, 11]. Este utilă completarea examenului cu echografie scrotală sau intravaginală la femei. Cistoscopia permite recoltarea de biopsii pentru ex. histopatologic şi diferenţierea de tumori. Examenul bacteriologic repetat din urină poate evidenţia BK (PCR este recomandată), iar urocultura pentru flora nespecifică este negativă[19, 20]. Tratamentul TB urogenitale se va efectua cu regimuri standard de antibiotice antiTB şi asociat tratament chirurgical în formele complicate (cu rinichi sau testicul complet distruse)[11, 20].

TB digestivă se localizează predominant în regiunea ileo-cecală, dar poate afecta orice segment digestiv. Examenul clinic relevă dureri abdominale vagi, postprandial

sau dureri vii în cazul ocluziei intestinale (prin bride/stenoze), tulburări de tranzit (constipaţie +/- diaree), palparea unor mase abdominale, posibil ascită, hepatomegalie, degete hipocratice, caşexie, adenopatie mezenterică, scaune patologice cu mucus, material cazeos şi sânge, fistule peritoneale[4, 10, 11]. Cultura pentru BK este pozitivă din mucoasa digestivă, ganglionii mezenterici sau materiile fecale. Investigaţia de elecţie este rectocolonoscopia cu ex. histopatologic din biopsie, cu evidenţierea de granuloame specifice (în submucoasa intestinală, cu tendinţă la confluare). Diagnosticul diferenţial va fi efectuat cu boala Crohn (granuloame fără necroză cazeoasă, mici, la nivelul mucoasei, fără confluare), tumorile intestinale, rectocolita ulcero-hemoragică, polipoza intestinală sau sarcoidoza digestivă[8, 11, 20].

TB peritoneală poate îmbrăca forma adezivă fibroplastică cu constipaţie, abdomen escavat, dureros, cu "coarda mezenterului" şi complicaţii ocluzive frecvente sau forma ascitică cu balonare, matitate cu concavitatea superioară ce ulterior se închisteaza.[10, 11] Echografia şi TC abdominală evidenţiază ascita şi îngroşările peritoneale.[7] Lichidul peritoneal obţinut prin paracenteză este un exsudat clar, fibrinos, uneori hemoragic/chiliform, bogat în Ly. BK este pozitiv mai ales în cultură. Laparoscopia sau laparotomia relevă noduli miliari pe epiploon cu ex. histopatologic pozitiv (granuloame TB). Tratamentul TB digestive este mixt antibiotic cu droguri antiTB şi chirurgical (în ocluzii şi forme tumorale)[7, 8, 11].

9. Tratamentul tuberculozei

Scopul tratamentului în TB este vindecarea pacienţilor, reducerea riscului de recidive, prevenirea deceselor, prevenirea instalării chimiorezistenţei, prevenirea complicaţiilor, limitarea răspândirii infecţiei (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Principiile tratamentului corect cu antibiotice în TB[3, 4, 8]:

- Administrarea antibioticelor după stabilirea unui diagnostic precis şi înregistrarea TB în evidenţa activă;
- Tratament în regimuri standardizate (cu cel puţin 4 antibiotice antiTB la cazurile noi şi 5 la recidive);
- Terapie etapizată (regimuri bifazice): faza de atac zilnică regim 7/7 (intensivă cu 4-5 droguri) urmată de faza de continuare (regim intermitent 3/7 cu 2-3 droguri);
- Tratament regulat pe toată perioada de 6 – 8 – 12 luni (în funcţie de forma de boală) fără omisiuni de prize;
- Individualizarea terapiei numai în: chimiorezistenţă, MNT, reacţii adverse majore, boli asociate şi interacţiuni medicamentoase, la gravide (înlocuirea Streptomicinei cu Etambutol);
- Gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice pentru toţi bolnavii de TB;
- Tratament sub directă observaţie pe toată durata tratamentului; doza unică matinală, dozare pe kg/corp;
- Reevaluare periodică a funcţiei hepatice, renale, audiogramă.

Clasificarea medicamentelor antituberculoase:

– *Medicamente antituberculoase de primă linie* (esenţiale) - izoniazida (H), rifampicină (R), pirazinamidă (Z), etambutol (E), streptomicina (Sm). Aceste medicamente au acţiune bactericidă, capacitate de sterilizare, capacitate de a preveni instalarea chimiorezistenţei[3, 22] (tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Medicamentele antiTB esenţiale, mod de acţiune, forme de prezentare, cale de administrare, dozaj în funcţie de ritmul de administrare [3, 22]

Medicamentul	Forma de prezentare	Mod de acţiune	Cale de administrare	Ritm de administrare	
				7/7 (mg/kg)	3/7 (mg/kg)
Izoniazida (H)	tb. de 100 mg şi 300 mg; sol. apoasă (100 mg/ml)	bactericid	oral/i.m.	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicina (R)	cps. de 150, 300 mg	bactericid	oral	10 (8-12)	10 (8-12)
Etambutol (E)	tb. de 400 mg, cps de 250 mg	bacteriostatic	oral	15 (15-20)	30 (25-35)
Streptomicina (SM)	sol. apoasă, fiole de 1 g	bactericid	i.m., i.v.	15 (12-18)	15 (12-18)
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	25 (20-30)	35 (30-40)

– *Medicamente de rezervă* (linia a II-a) sunt recomandate în MDR TB şi XDRTB [1, 2, 3, 22] (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Grupuri de antibiotice antiTB recomandate în MDRTB [22]

Grupul 1 (medicamente orale de linia I)	Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Rifabutin (Rfb)
Grupul 2 (injectabile):	Kanamicină (Km), Amikacină (Am), Capreomicină (Cm), Viomicină (Vm), Streptomicină (Sm)
Grupul 3 (fluoroquinolone):	Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Ofloxacin (Ofx)
Grupul 4 (bacteriostatice orale de linia a IIa):	Acid ParaAminoSalicilic (PAS), Cicloserină (Cs), Terizidon (Trd), Etionamidă (Eto), Protionamidă (Pto),
Grupul 5 (neomologate, cu rol încă neclar în MDRTB):	Clofazimină (Cfz), Linezolid (Lzd), Amoxicilin/Clavulanat (Amx/Clv), Thioacetazonă (Thz), Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln), doze mari de Izoniazidă (16–20 mg/kgc/zi), Claritromicină (Clr)

Tratamentul TB în situaţii speciale[3, 5, 22]

Meningita TB - tratamentul antibiotic se prelungeşte la 9-12 luni, etambutolul va fi înlocuit cu Sm. Se asociază corticoterapie 1 mg/kg/zi 2 luni pentru diminuarea inflamaţiei exsudative şi a proliferărilor fibroase ce pot duce la sechele neurologice[3, 4, 5]. În **pericardita TB** se asociază corticoterapie 0,5 mg/kg/zi primele 2 luni apoi se descreşte doza[5].

TB osteoarticulară - tratamentul se prelungeşte la 12 luni şi se asociază tratament ortopedic/chirurgical;

TB ganglionară - tratamentul va fi prelungit la 9-12 luni; după caz tratament chirurgical asociat;

Silicotuberculoza - tratamentul se prelungeşte la 9-12 luni, datorită penetrării dificile a medicamentelor la nivelul parenchimului pulmonar fibrozat şi a funcţionării defectuoase a Mf[9].

TB şi bolile hepatice - H, R şi Z au efecte hepatotoxice mai ales la pacienţii cu afecţiuni preexistente sau alcoolism cronic. Dacă în timpul tratamentului apare citoliza hepatică (TGO, TGP ≥5 ori la pacient asimptomatic, sau ≥3 ori la pacientul simptomatic) se întrerupe tratamentul antiTB până la normalizarea probelor hepatice. Terapia include HRSE şi se prelungeşte la 9- 12 luni[3, 11, 18]. În **TB asociată cu sarcina** se exclude SM (este ototoxică pentru făt). Tratamentul este permis şi în perioada alăptării.

Tabelul 5.4. Categorii de tratament în funcţie de forma de boală [3]

Regim	Formă de TB	Asociere de medicamente	
		Faza de atac 7/7	**Faza de continuare 3/7**
I	- Pulmonară, caz nou - Extrapulmonară, caz nou	2 HRZE sau 2 HRZS Obs: la cazurile cu frotiu pozitiv la T_2: 3 HRZE (S)	4 HR Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte la 8-12 luni
II	Pulmonară M+ la prim retratament - Recidive la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistenţă Recidive la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistenţă - Eşec al tratamentului iniţial - Tratament după abandon	2 HRZSE + 1 HRZE Obs: sunt necesare ABG fiabile preterapeutic şi la cazurile încă pozitive la T_3	5 HRE Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte la 12 luni
Individualizat	- Cazuri de TB MDR/XDR - Reacţii adverse severe la medicamente de linia I - Mono-/polirezistenţe - Mycobacterioze atipice	Pentru această categorie sunt recomandate regimuri individualizate (se vor derula prin centrele de chimiorezistenţă naţionale şi DPF teritoriale dupa ABG fiabile). Tratamentele vor fi prelungite după caz la 18–24 luni	

H - Izoniazidă; R - Rifampicină; Z - Pirazinamidă; S - Streptomicină; E - Etambutol

În **TB asociată cu infecţia HIV** dacă se utilizează medicamente antiretrovirale noi (inhibitori de proteaze, inhibitorii revers-transcriptazei non-nucleozidice) care nu prezintă interacţiuni potenţiale cu Rifampicina se vor asocia cele două terapii 12 luni (dacă există interacţiuni se va amâna tratamentul antiretroviral);

Micobacteriozele se tratatează individualizat pe baza ABG, 6-12 luni după negativarea culturilor[3, 4];

Cazurile MDR TB se internează în Centrele de tratament al TB chimiorezistente din Bucureşti şi Bisericani (judeţul Neamţ) sau în unităţile autorizate să efectueze tratamente cu medicamente de linia a II-a.

În faza de atac (8 luni) se vor administra 4 medicamente la care germenii sunt sensibili sau minim 3 care nu au fost încă administrate bolnavului, până la sosirea ABG. Schema va cuprinde medicamente din grupul 1-5 în ordine ierarhică bazată pe eficienţă (Z+ FQ+1 medicament injectabil de linia a IIa +Eto/Pto+Cs/PAS). În faza de continuare se administrează oral 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată. Durata tratamentului este 18 luni după conversia în cultura cu măsuri adjuvante de tratament chirurgical, suport social şi psihologic[3].

Depistarea pasivă a TB (prin simptome) revine atât medicilor din reţeaua de asistenţă medicală primară, cât şi celor de diverse alte specialităţi. Pacienţii care se prezintă din proprie iniţiativă la medic şi care prezintă tuse seacă sau slab productivă, însoţită de subfebrilitate, astenie fizică, inapetenţă, paloare, transpiraţii nocturne, insomnie, nervozitate, scădere ponderală, simptome cu o vechime de 2-3 săptămâni trebuie consideraţi ca potenţiali bolnavi de TB = suspect TB; cazurile se dirijează către

Dispensarele de pneumoftiziologie (DPF) teritoriale, unde vor fi investigaţi pentru precizarea diagnosticului[3, 22].

Cazul de TB este bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic sau bolnavul neconfirmat, dar la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antiTB (pe baza unor argumente clinice, epidemiologice, imagistice, bioumorale).[3]
Declararea TB este obligatorie către DPF teritorial în raza căruia domiciliază bolnavul. Medicii de familie vor contribui la depistarea cazurilor, identificarea contacţilor, investigaţii, tratamentul ambulator şi la ancheta epidemiologică[1, 3, 22].

Depistarea intensivă a TB în vederea diagnosticului precoce constă în identificarea suspecţilor prin control clinic repetat, urmată de evaluarea acestora prin examen bacteriologic al sputei pentru BK şi examen radiologic; este responsabilitatea serviciilor de asistenţă medicală primară, a medicilor şcolari, a medicilor care asigură supravegherea stării de sănătate a angajaţilor, a medicilor specialişti care au în îngrijire grupuri de risc pentru TB, reţeaua de asistenţi comunitari, mediatori sanitari etc[1, 2, 3, 22].
Depistarea intensivă se adresează următoarelor grupuri vulnerabile pentru TB: contacţii bolnavilor de TB, pauperii extremi, persoanele fără adăpost, asistaţii social, infectaţii HIV/SIDA, utilizatorii de droguri, populaţia din penitenciare/instituţii corecţionale, persoanele spitalizate în unităţi de psihiatrie, cazurile de neoplasm, diabet zaharat, hepatită cronică sau ciroză cu virus B sau C cu tratamente specifice, persoanele care urmează tratamente imunosupresive pentru diverse afecţiuni, transplantaţii de organe şi colagenoze tratate cu imunodepresoare (anti-TNF alfa), etilicii cronici, personalul care lucrează în unităţile sanitare, muncitorii expuşi noxelor coniotice şi de pe şantierele de construcţii, cei cazaţi în dormitoare comune, navetişti, persoanele din cămine de bătrâni, din căminele spital, pacienţii hemodializaţi[1, 2, 3].

Bibliografie

1. WHO 2006 - The Global Plan to Stop TB (2006–2015), www. stoptb.org;
2. Global Tuberculosis Report 2012, www.who.int;
3. Programul Naţional de Control al Tuberculozei 2013 - 2017;
4. Jimborean Gabriela, Edith Simona Ianosi, Comes Alexandra - Pneumologie, Tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară, Ed University Press, 2012
5. Sotgiu G, Lange C, Migliori GB, Bossink A - Pulmonary TB Extrapulmonary TB in Respiratory Medicine, ERS Handbook, First Ed. 2010; 200-211
6. Griffith DE, Aksamit TA, Brown-Elliott B et al - American Thoracic Society Guidelines: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine, 2007; 175: 367-417
7. Hopewell PC, Kato-Maeda M - Tuberculosis, in Murray and Nadel's Texbook of Respiratory Medicine Fifth edition 2010, Elsevier Sounders, 754-793
8. Jimborean Gabriela, Edith Simona Ianosi - Tuberculoza. Micobacteriozele atipice. Elemente de diagnostic şi tratament. Ed. Univ. Petru Maior, Târgu Mureş, 2004
9. Corlan Emil - Tuberculoza pulmonară în Pneumologie sub redacţia Miron Alexandru Bogdan, Ed. Universitară Carol Davila, 2008; p:133-166;
10. Moisescu Virgil (ed) - Tratat de ftiziologie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977;
11. Didilescu Cristian - Tuberculoza extrarespiratorie în Pneumologie sub redacţia Miron Alexandru Bogdan, Ed. Universitară, Carol Davila 2008;167 - 172;
12. WHO - Diagnostic in Tuberculosis, Fact Sheet No. 104: Geneva: WHO/2012;

13. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES, Khakoo R et al - Prospective comparison of TST and QuantiFERON-TB Gold for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low-incidence setting. Infection Control & Hospital Epidemiology 2009 Nov; 30(11):1123-1126;
14. Gelfoam - absorbable gelatin sponge, 2012 www.pfizer.com;
15. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA - Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006, Chest 2007; 131(3):880;
16. Kösters K, Nau R, Bossink A et al - Infection, Epub 2008 Jan 12; 36(6):597-600.
17. Anil K Jain, Santosh Kumar Jena, MP Singh - Evaluation of clinico-radiological, bacteriological, serological, molecular and histological diagnosis of osteoarticular tuberculosis, Indian Journal of Ortopedics 2008; 42/2, 173-177;
18. Tuli SM - General principles of osteoarticular tuberculosis, Clin Orthop Relat Res 2002 May;(398):11-9
19. British Thoracic Society Standards of Care et al. Guidelines for the prevention and management of M. tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax *2010;* 65:557-570
20. Davies PD, Barnes PF, Gordon SB - Clinical Tuberculosis 4th ed Hodder Education Group, London, 2008;
21. Devarbhavi H - Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective Trop Gastroenterol 2011;32(3):167-74;
22. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes (4th ed.) WHO http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf.

6. TROMBEMBOLISMUL PULMONAR

Elisabeta Bădilă

Trombembolismul venos (TEV) cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) şi embolia pulmonară (EP). Embolia pulmonară constă în ocluzia acută a uneia sau mai multor ramuri ale arterelor pulmonare. Embolul este reprezentat cel mai adesea de un tromb cu originea la nivelul sistemului venos profund al membrelor inferioare sau bazinului, mult mai rar la nivelul venelor membrelor superioare sau al cavităţilor cardiace drepte. În această situaţie vorbim despre trombembolismul pulmonar (TEP), cea mai severă formă de prezentare a trombozei venoase profunde. Embolii pot fi însă şi non-trombotici: grăsoşi, gazoşi, cu lichid amniotic, tumorali, septici, corpi străini. Trombembolismul pulmonar reprezintă o condiţie clinică cu potenţial letal în faza acută, în special în primele ore de la producerea acestuia. La pacienţii care supravieţuiesc evenimentului, recurenţa emboliei pulmonare şi decesul pot fi prevenite printr-un diagnostic corect şi o terapie adecvată.

Trombembolismul pulmonar poate fi *acut*, situaţie în care embolul este situat central în lumenul vascular şi vasul ocluzat apare amputat, sau *cronic*, dacă embolul este excentric, tapetează peretele vascular, reduce diametrul arterial cu mai mult de 50% sau trombul pare recanalizat. Trombembolismul pulmonar este considerat *central* dacă afectează trunchiul arterei pulmonare, arterele pulmonare principale dreaptă şi stângă şi arterele lobare şi *periferic* dacă implică zonele segmentare şi subsegmentare. Majoritatea emboliilor pulmonare sunt multiple şi afectează mai frecvent arterele lobare inferioare decât cele lobare superioare. Vorbim despre TEP *masiv* când sunt implicate ambele artere pulmonare sau pacientul este instabil hemodinamic.

Epidemiologie

Epidemiologia TEP este dificil de stabilit deoarece acesta poate rămâne asimptomatic sau poate fi descoperit accidental; pe de altă parte, prima formă de manifestare a bolii poate fi moartea subită sau diagnosticul se stabileşte post-mortem la necropsie[1]. Netrataţi, aproximativ o treime dintre pacienţii care supravieţuiesc episodului iniţial decedează prin recurenţa emboliei. Embolia pulmonară reprezintă adesea complicaţia cea mai gravă a TVP, astfel încât majoritatea datelor epidemiologice sunt obţinute din studii care au urmărit trombembolismul venos în ansamblu. Majoritatea pacienţilor cu TVP simptomatice au trombi localizaţi proximal şi se complică cu TEP în 40-50% din cazuri, adesea fără manifestări clinice[2].

Trombembolismul pulmonar reprezintă o cauză majoră de mortalitate, morbiditate şi spitalizare în Europa. Reprezintă a treia cea mai frecventă boală cardiovasculară, cu o incidenţă totală anuală de 100-200 la 100.000 de locuitori[1, 3]. Persoanele cu vârsta peste 40 de ani au un risc mai mare în comparaţie cu persoanele tinere, riscul

dublându-se după această vârstă la fiecare 10 ani. Se estimează astfel că un număr din ce în ce mai mare de pacienți vor fi diagnosticați și probabil vor și deceda cu TEP. Este însă în creștere și incidența prespitalicească a emboliilor pulmonare, datorită creșterii numărului intervențiilor chirurgicale efectuate în ambulator sau pe parcursul spitalizărilor de scurtă durată, dar și datorită numărului pacienților imobilizați la pat.

Etiologie

Tromboza venoasă profundă și trombembolismul pulmonar apar ca o consecință a interacțiunii între factorii de risc ce țin de pacient – de obicei permanenți – și factorii de risc situaționali – de obicei temporari. Formarea trombului este favorizată de elementele componente ale triadei Virchow: injurie endotelială, stază sau turbulență a fluxului sangvin și hipercoagulabilitate[4].

TEP se consideră *„provocat"* în prezența unor factori de risc temporari sau reversibili în ultimele 6 săptămâni până la 3 luni anterior diagnosticului și *„neprovocat"* în absența acestora. Factorii predispozanți (de risc) pentru trombembolismul venos se regăsesc în tabelul 6.1.

În privința neoplaziilor, riscul de TEV variază cu tipul de cancer, cel mai frecvent fiind asociat cu hemopatiile maligne, cancerul pulmonar, cancerul digestiv, tumorile cerebrale[5]; în plus, pacienții neoplazici prezentați cu TEP au un risc crescut de mortalitate de orice cauză[6]. În sarcină, riscul cel mai mare este în ultimul trimestru și în primele 6 săptămâni postpartum, fiind de 60 ori mai mare în primele 3 luni după naștere în comparație cu femeile care nu sunt gravide[7].

Tabelul 6.1. Factori predispozanți pentru trombembolismul venos[3]

Factori de risc puternici (OR >10)	**Factori de risc moderați (OR >2-9)**	**Factori de risc slabi (OR <2)**
Fracturi ale membrelor inferioare	Artroscopie genunchi	Repaus la pat >3 zile
Spitalizare pentru IC sau FiA/FlA (în ultimele 3 luni)	Boli autoimune	Diabet zaharat
Protezare șold sau genunchi	Transfuzii sânge	Hipertensiune arterială
Traume majore	Catetere venoase centrale	Imobilizare datorită poziției (călătorii prelungite cu mașina sau avionul)
Infarct miocardic (în ultimele 3 luni)	Chimioterapie	Vârsta înaintată
TEV în antecedente	IC congestivă sau insuficiență respiratorie	Chirurgie laparoscopică (exp. colecistectomie)
Leziuni ale măduvei spinării	Agenți care stimulează eritropoieza	Obezitate
	Terapie hormonală de substituție (funcție de preparat)	Sarcină
	Fertilizare in vitro	Varice hidrostatice
	Infecții (pneumonii, infecții de tract urinar, HIV)	
	Boli inflamatorii colonice	
	Neoplaziile (risc crescut în cancerele metastazante)	
	Contraceptive orale	
	AVC cu paralizie	
	Perioada postpartum	
	Tromboza venoasă superficială	
	Trombofilie	

OR = odds ratio; IC = insuficiența cardiacă; FiA = fibrilație atrială; FlA = flutter atrial; TEV = trombembolism venos; HIV = virusul imunodeficienței umane; AVC = accident vascular cerebral

Trombofiliile, atât cele moştenite cât şi cele dobândite, se asociază cu statusul hipercoagulant. Printre trombofiliile ereditare asociate cu TEP se numără: deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, factorul V Leiden (cel mai frecvent factor de risc genetic; determină rezistenţă la proteina C activată; este prezent la 5% din populaţia normală şi reprezintă cea mai frecventă cauză de TEP familial), anomalii ale plasminogenului şi ale activatorului acestuia, mutaţia genei protrombinei. Trombofiliile sunt responsabile de un procent semnificativ (~10%) din episoadele de trombembolism venos la tineri[8].

Fiziopatologie

Producerea emboliei pulmonare determină modificări pe două planuri: la nivelul circulaţiei sangvine şi la nivelul schimburilor gazoase.

Presiunea în artera pulmonară creşte dacă embolii trombotici ocupă peste 30-50% din suprafaţa totală a secţiunii transversale a patului arterial pulmonar[3]. Obstrucţia anatomică asociată cu vasoconstricţia determină creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi, în consecinţă, a postsarcinii ventriculului drept (VD). Când această creştere se produce brusc, se modifică proprietăţile VD, creşterea presiunii şi a volumului acestuia determinând creşterea tensiunii parietale şi întinderea miocitelor. Tensiunea arterială sistemică (TAS) este iniţial menţinută prin mecanismele de adaptare imediată: timpul de contracţie al VD este prelungit, se produce activare neuroumorală, stimulare inotropă şi cronotropă, vasoconstricţie sistemică, creşterea presiunii în artera pulmonară şi ameliorarea fluxului din patul pulmonar afectat. Presiunea medie în artera pulmonară nu poate creşte însă mai mult de 40 mmHg, aceasta fiind limita de adaptabilitate imediată a VD[3]. Prelungirea timpului de contracţie al VD poate conduce la bombarea spre stânga a septului interventricular (SIV), iar apariţia blocului de ramură dreaptă (BRD) accentuează şi mai mult acest asincronism[9]. Obstrucţionarea umplerii ventriculului stâng (VS) determină reducerea debitului cardiac, hipotensiune şi instabilitate hemodinamică.

Printre factorii implicaţi în colapsul hemodinamic din embolia pulmonară acută se numără şi inflamaţia miocardică a VD, similară unei „miocardite", cu documentarea infiltratelor masive la pacienţii care au decedat în primele 48 ore de la debutul TEP[10]. Mai mult, imbalanţa între cererea şi oferta de oxigen contribuie la ischemia VD, la scăderea contractilităţii şi a debitului acestuia.

În embolia pulmonară, alterarea schimburilor gazoase se datorează în special modificărilor hemodinamice[11]. Astfel, se produce creşterea spaţiului mort alveolar (zone ventilate, dar neperfuzate), hipoxemie şi hiperventilaţie. Mecanismul hipoxemiei implică imbalanţa ventilaţie-perfuzie, şunt intrapulmonar, scăderea debitului cardiac şi şunt intracardiac prin permeabilizarea foramen ovale cu inversarea gradientului de presiune atriu drept (AD) – atriu stâng (AS)[3]. În situaţia emboliilor mici distale apar zone de hemoragie alveolară, având ca şi consecinţe hemoptizie, inflamaţia pleurei şi revărsat pleural; efectul hemodinamic şi asupra schimbului de gaze este minim în cazul pacienţilor fără antecedente, dar poate fi semnificativ la cei cu boală cardiacă sau respiratorie preexistentă.

Manifestări clinice

Clinica emboliei pulmonare poate fi extrem de variată, de la forme asimptomatice descoperite accidental, la şoc sau moarte subită[12]. Simptomatologia clasică a TEP

constă în: dispnee brusc instalată urmată de durere pleuritică, tuse, hemoptizie, pre-sincopă sau sincopă. Simptomatologia însă poate fi extrem de nespecifică, astfel încât, dacă există suspiciune clinică de embolie pulmonară, devin necesare investigații suplimentare. Caracteristicile clinice ale pacienților suspectați de TEP în departamentele de urgență au fost urmărite în mai multe studii mari sau registre, dintre care de referință sunt PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II)[12] și EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry)[13].

Simptomele cele mai frecvente sunt: dispnee în repaus sau la efort, durere toracică cu caracter pleuritic, tuse, hemoptizii, durere toracică substernală, wheezing, dureri la nivelul unui membru inferior sau mărirea de volum a acestuia, sincopă.

Dispneea este simptomul cel mai des întâlnit, în special la pacienții cu TEP central. Tipic, debutul este brusc, în secunde - minute, dar uneori dispneea se instalează mai lent[12]. Dispneea poate fi discordantă cu examenul obiectiv al aparatului respirator, adesea stetacustica fiind normală. La pacienții cu patologie cardiacă sau respiratorie preexistentă, agravarea dispneei poate fi unicul simptom al TEP.

Durerea toracică are caracter pleuritic, este intensă, apare tipic în embolii mici, periferice, care realizează adesea infarcte pulmonare și determină inflamația pleurei viscerale. În TEP central, durerea toracică poate avea caracter tipic anginos, fiind datorată ischemiei de VD și necesitând diagnostic diferențial cu sindromul coronarian acut sau cu disecția acută de aortă[3].

Hemoptizia este datorată răspunsului inflamator din plămânul infarctat.

Sincopa este rară, dar poate surveni independent de prezența instabilității hemodinamice[3].

Semnele clinice mai frecvent întâlnite în TEP sunt: tahipneea, cianoza, tahicardia, galopul de VD, accentuarea componentei P2 a Z2, revărsat pleural (în infarctele pulmonare), semne de TVP membru inferior sau superior, turgescența jugularelor, febra, hipotensiunea arterială și șocul. TEP masiv se poate manifesta ca insuficiență ventriculară dreaptă acută.

Hipotensiunea arterială și șocul sunt semne clinice rare, dar sugestive pentru afectare hemodinamică semnificativă. Trombembolismul pulmonar trebuie suspicionat ori de câte ori hipotensiunea însoțită de creșterea presiunii venoase centrale nu poate fi explicată prin infarct miocardic acut, pneumotorax în tensiune, tamponadă, aritmie cu debut recent. Șocul poate apărea și la pacienți cu TEP mic, dar cu hipertensiune pulmonară severă pre-existentă.

Simptomatologia în TEP se poate modifica rapid în funcție de afectarea hemodinamică; pacienți prezentați cu simptome minore pot deveni instabili hemodinamic în minute sau ore. Trebuie să reținem că specificitatea și sensibilitatea simptomelor și semnelor pentru TEP e destul de mică (51% și 85%), astfel încât acest diagnostic trebuie gândit la toți pacienții cu factori de risc[14].

Manifestările clinice pot fi ușoare sau absente chiar și în TEP important. Adevărata incidență a trombembolismului pulmonar asimptomatic nu este cunoscută. Într-o analiză care a cuprins 28 studii și 5233 pacienți cu TVP, o treime au avut TEP asimptomatic[15].

Explorări paraclinice

Testele de laborator

Sunt nespecifice şi nu au o valoare diagnostică ridicată, însă uneori pot avea valoare prognostică la pacienţii cu TEP.

Hemoleucograma şi biochimia – pot evidenţia: leucocitoză, creşterea VSH, a LDH, a AST şi a bilirubinei. Creatinina serică crescută şi rata de filtrare glomerulară scăzută se corelează cu mortalitatea la 30 de zile în TEP acut[3].

Gazometria arterială (EAB = echilibrul acido-bazic) relevă modificări de tipul: hipoxemie, creşterea gradientului alveolo-arterial pentru O_2, alcaloză respiratorie şi hipocapnie. În situaţii mai rare, EAB poate fi normal, iar la pacienţii cu TEP masiv, cu şoc şi stop respirator, putem întâlni hipercapnie şi acidoză respiratorie. Modificările gazelor arteriale nu sunt însă nici sensibile, nici specifice; în plus, frecvent, pacienţii au patologie pulmonară sau cardiacă pre-existentă care modifică EAB[16]. De reţinut că un EAB normal nu exclude diagnosticul de TEP, dar, prezenţa hipoxemiei la un pacient dispneic cu radiografie cord-pulmon normală, trebuie să ridice suspiciunea clinică de TEP. Valoarea diagnostică a EAB este redusă, dar are valoare prognostică: pacienţii cu hipoxemie trebuie internaţi, iar saturaţia O_2 <95% se corelează cu risc crescut de complicaţii în spital[17].

BNP sau NT-proBNP (brain natriuretic peptide) au valoare diagnostică limitată, specificitatea şi sensibilitatea fiind reduse (62% şi 60%), dar au valoare prognostică în stratificarea riscului pacienţilor diagnosticaţi cu TEP[18].

Troponina are, de asemenea, valoare diagnostică redusă, dar are valoare prognostică, fiind un marker al disfuncţiei de VD. Troponina este crescută la 30-50% dintre pacienţii cu TEP moderat-mare şi determinarea ei este utilă în stratificarea TEP submasiv în grupuri de terapie medicală şi chirurgicală.

D-dimerii sunt sensibili, dar nespecifici. Determinarea lor este utilă în asociere cu probabilitatea clinică pentru stabilirea deciziilor ulterioare. Testarea D-dimerilor are o valoare predictivă negativă înaltă; astfel, o valoare normală a D-dimerilor <500 ng/ml face improbabilă embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă[3]. Valoarea predictivă pozitivă este însă redusă, D-dimerii fiind crescuţi şi în alte situaţii: cancere, inflamaţie, hemoragie, traume, intervenţii chirurgicale, necroză, sarcină[3]. În concluzie, atunci când probabilitatea clinică de TEP este mare, nu mai este necesară determinarea D-dimerilor; aceştia îşi găsesc însă utilitatea în situaţiile în care TEP are probabilitate joasă sau intermediară, pentru a reduce numărul investigaţiilor imagistice inutile şi iradiante[3].

Electrocardiograma

Valoarea diagnostică a ECG este limitată; modificările sunt adesea nespecifice, cel mai frecvent fiind întâlnite tahicardia sinusală şi modificările de segment ST-T. Clasic, cele mai specifice anomalii electrocardiografice sunt: aspectul S1Q3T3, modificările de repolarizare V1-V4 sugestive pentru supraîncărcarea de VD, aspectul qR în V1, blocul major de ramură dreaptă (BRD) nou apărut; aceste modificări sunt întâlnite însă la un procent foarte mic de pacienţi de <10% şi de obicei în cazurile mai severe de TEP[19].

Electrocardiograma este utilă la pacientul cu TEP şi pentru valoarea prognostică. Există o serie de anomalii ECG asociate cu un prognostic nefavorabil, printre care: aritmiile atriale, exp. fibrilaţia atrială, bradicardia, BRD nou apărut, prezenţa undelor q în derivaţiile inferioare II, III şi avF, modificările de segment ST şi inversiunea undelor T în derivaţiile anterioare[19].

Radiografia cord pulmon

Radiografia cord pulmon nu relevă modificări specifice pentru embolia pulmonară, dar este utilă în special pentru excluderea altor cauze de dispnee acută sau durere toracică. Dacă pacientul urmează să efectueze angioCT toracic, atunci radiografia nu mai este necesară; ea este însă indicată dacă următorul pas diagnostic este scintigrafia de ventilaţie/perfuzie. La un procent de 12-22% dintre pacienţi, radiografia pulmonară poate fi normală[20]. Ca semne radiologice se descriu mai frecvent: atelectazii sau anomalii în parenchimul pulmonar, revărsate pleurale, cardiomegalie. Semne mai rare, dar mai specifice sunt: semnul Westermark sau oligoemia focală (întreruperea bruscă a vascularizaţiei pulmonare cu hipoperfuzie distală) şi cocoaşa Hampton („Hampton's hump") constând în opacitate în periferie cu vârful rotunjit şi baza la pleură[20].

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată multi-detector (angioCT) reprezintă metoda imagistică preferată în prezent pentru analiza vascularizaţiei pulmonare la pacienţii cu suspiciune de TEP, permiţând vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până cel puţin la nivel segmentar[21] (figura 6.1). Ghidul actual de diagnostic şi tratament al emboliei pulmonare (2014), redactat sub egida Societăţii Europene de Cardiologie, consideră angioCT investigaţie de primă intenţie la pacienţii cu suspiciune mare de TEP. Un examen angioCT normal exclude TEP la pacienţii cu probabilitate clinică mică, intermediară sau cu TEP improbabil. Valoarea predictivă negativă a investigaţiei este crescută, un examen normal putând să excludă cu certitudine şi un TEP la pacienţii cu probabilitate clinică înaltă[3]. Angiografia CT ce evidenţiază trombi la nivelul ramurilor segmentare ale arterelor pulmonare sau proximal de acestea confirmă embolia pulmonară. Dacă trombii par a fi în ramurile sub-segmentare, sunt necesare investigaţii suplimentare pentru confirmarea acestora[3].

Scintigrafia pulmonară de ventilaţie – perfuzie (V/Q)

Constă în injectarea intravenoasă de macroagregate formate din particule de albumină marcate cu techneţiu (Tc)-99m care permit evaluarea perfuziei pulmonare. Pentru creşterea specificităţii, în paralel cu scintigrama de perfuzie se evaluează ventilaţia, utilizând trasori de tipul Xenon-133, aerosoli marcaţi cu Tc-99m sau microparticule de carbon marcate cu TC-99m[3]. Pentru diagnosticul emboliei pulmonare este necesară evidenţierea zonelor ventilate şi neperfuzate. Specificitatea este relativ mică, rezultatele fals pozitive fiind frecvente. Rezultatul poate fi normal (exclude TEP), testul poate avea probabilitate înaltă (diagnosticul de TEP considerat la majoritatea pacienţilor) sau rezultat non-diagnostic[22].

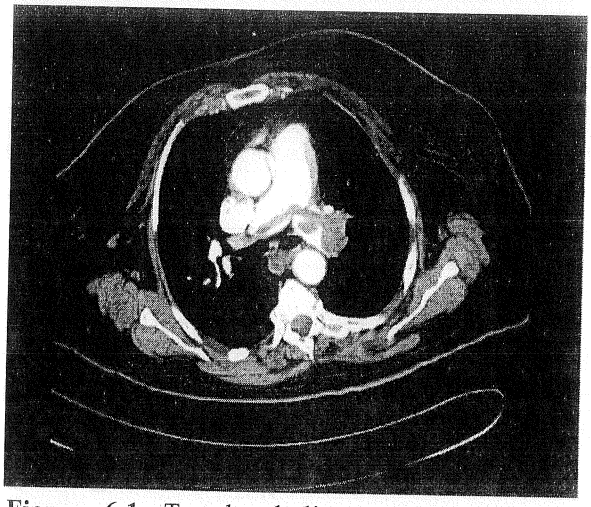

Figura 6.1. Trombembolism pulmonar central bilateral.

La nivelul arterelor pulmonare dreaptă şi stângă – imagini lacunare (defecte de umplere) sugestive pentru trombi (Imagine din colecţia personală).

Investigaţia este rezervată pacienţilor la care angiografia pulmonară prin CT este contraindicată: insuficienţă renală severă, alergie la substanţa de contrast, mielom şi paraproteinemii[23], obezitate morbidă, sau pacienţilor la care rezultatele explorărilor anterioare sunt neconcludente sau negative, iar suspiciunea clinică de TEP este mare. Scintigrafia pulmonară reprezintă investigaţia de ales pentru diagnosticul TEP în sarcină, doza de iradiere fiind semnificativ mai redusă decât iradierea prin angiografie CT.

Angiografia pulmonară

Considerată mult timp „standardul de aur" în diagnosticul emboliei pulmonare, metoda a fost înlocuită în prezent de angiografia CT care oferă o acurateţe diagnostică similară şi este mai puţin invazivă. Angiografia cu substracţie digitală este încă indicată acelor pacienţi cu suspiciune de TEP la care angioCT sau scintigrafia V/Q nu sunt diagnostice. Procedura este în general bine tolerată la pacienţii stabili hemodinamic. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea directă a trombului în două proiecţii, fie sub forma unui defect de umplere, fie ca amputare a unei ramuri arteriale. Pot fi evidenţiaţi trombi cu dimensiuni de până la 1-2 mm localizaţi la nivelul arterelor subsegmentare, cu menţiunea variaţiilor interobservatori[25]. Avantajul investigaţiei ar putea fi oferit de posibilitatea de a combina procedura diagnostică cu cea terapeutică de tip liza trombului.

Angiografia prin rezonanţă magnetică

Metoda este rar folosită datorită sensibilităţii reduse, dificultăţilor tehnice determinate de artefactele de mişcare şi interpretării dificile a imaginilor achiziţionate. Este rezervată pacienţilor la care nu se poate efectua nici angioCT, nici scintigrafie.

Ecocardiografia

Ecocardiografia nu poate exclude embolia pulmonară, având o valoare predictivă negativă de aproximativ 40-50% raportată în diferite studii[26]. La pacienţii stabili hemodinamic ecocardiografia nu este indicată de rutină, fiind folosită după ce s-au epuizat alte teste diagnostice şi suspiciunea clinică rămâne mare[27]. La pacienţii instabili hemodinamic, poate orienta diagnosticul până la momentul efectuării angioCT, contribuind în acelaşi timp la excluderea altor cauze de şoc (tamponadă pericardică, disecţia de aortă, disfuncţie valvulară acută, disfuncţia severă a VS). Dacă aceştia îşi menţin instabilitatea hemodinamică în pofida măsurilor de resuscitare, pe baza ecocardiografiei se poate

formula un diagnostic prezumptiv de TEP care să justifice administrarea medicaţiei cu potenţial de salvare a vieţii.

Modificările ecocardiografice nu sunt specifice, reflectă supraîncărcarea de presiune a VD şi disfuncţia acestuia şi pot fi întâlnite şi în alte condiţii asociate cu hipertensiunea pulmonară sau cu infarctul de ventricul drept. Ecocardiografia are însă un rol foarte important prognostic, în evaluarea ventriculului drept la pacienţii cu TEP confirmat[28].

Modificările ecocardiografice compatibile cu supraîncărcarea VD sunt: dilatarea VD, disfuncţia VD, regurgitarea tricuspidiană. Rar pot fi vizualizaţi trombi la nivelul VD sau în artera pulmonară şi în ramurile mari (la ecografia transtoracică sau transesofagiană). Dintre aspectele ecografice, o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru TEP (chiar în prezenţa unei boli cardiace sau respiratorii pre-existente) au „semnul McConnel", constând în deprimarea contractilităţii peretelui liber al VD comparativ cu apexul VD şi „semnul 60-60" – perturbarea ejecţiei VD[29]. Hipertrofia peretelui liber al VD şi creşterea velocităţii jetului de regurgitare tricuspidiană peste valorile compatibile cu supraîncărcarea presională acută dreaptă orientează diagnosticul către hipertensiunea pulmonară cronică, inclusiv postembolică.

Ecografia prin compresie venoasă

Majoritatea emboliilor pulmonare sunt datorate trombozelor venoase profunde ale membrelor inferioare (mult mai rar ale membrelor superioare), identificate la 30-50% dintre pacienţi prin această metodă[30]. Într-un studiu mai vechi care a utilizat venografia, TVP a fost identificată într-un procent de 70% dintre pacienţii cu embolie pulmonară dovedită; în prezent, venografia a fost înlocuită de ecografia prin compresie venoasă.

Criteriul de diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei indicând prezenţa trombului, în timp ce măsurătorile de flux nu sunt sigure[3]. Specificitatea şi sensibilitatea ecografiei sunt foarte bune pentru TVP simptomatică (95% şi 90%)[30], examinarea cu ultrasunete nu trebuie efectuată însă ca şi test diagnostic iniţial. Identificarea unei TVP proximale la pacienţii cu suspiciune clinică de embolie pulmonară este considerată suficientă pentru a iniţia tratamentul anticoagulant fără alte teste suplimentare[31].

Diagnostic

Clasificarea clinică a severităţii emboliei pulmonare se realizează încă din evaluarea iniţială. Aceasta se corelează cu mortalitatea intraspitalicească şi cu mortalitatea la 30 zile. Astfel, *embolia pulmonară* este considerată *cu risc înalt* în prezenţa şocului sau a hipotensiunii arteriale (TAS <90 mmHg sau scăderea TAS ≥40 mmHg pentru >15 minute, în condiţiile în care scăderea nu a fost determinată de aritmie cu debut acut, hipovolemie sau sepsis). În absenţa şocului sau hipotensiunii, embolia este considerată *fără risc înalt*[3].

Suspiciunea clinică de embolie pulmonară trebuie confirmată imagistic printr-una din următoarele modalităţi:

• angiografia pulmonară prin computer tomografie (angioCT) cu substanţă de contrast – este metoda preferată; diagnosticul este susţinut de evidenţierea unui defect de

umplere într-una sau mai multe ramuri ale arterei pulmonare (principală, lobară, segmentară, subsegmentară);

• scintigrafia de ventilaţie/perfuzie (V/Q) – un rezultat cu probabilitate înaltă este suficient pentru confirmarea diagnosticului de TEP, iar un rezultat normal este suficient pentru a exclude diagnosticul;

• angiografia pulmonară cu substracţie digitală sau angiografia prin rezonanţă magnetică – evidenţierea unui defect de umplere sau o întrerupere abruptă a vasului este diagnostică pentru embolie.

Determinarea probabilităţii clinice de embolie pulmonară se face pe baza scorurilor de predicţie, cele mai cunoscute fiind scorul Wells şi scorul Geneva. Deşi scorurile sunt validate, majoritatea clinicienilor nu le folosesc, ci se bazează pe judecata clinică; în plus, la pacienţii vârstnici, aplicarea scorurilor de predicţie nu are aceeaşi semnificaţie[32]. Scorurile de decizie clinică au în prezent versiuni simplificate care împart probabilitatea clinică în două niveluri: TEP improbabil dacă scorul este 0-1 şi TEP probabil dacă scorul este ≥2, iar investigaţiile imagistice ulterioare iau în calcul această probabilitate. Criteriile Wells includ următoarele: semne clinice de TVP; diagnostic alternativ mai puţin probabil decât TEP; frecvenţa cardiacă ≥100/min; imobilizare ≥3 zile sau intervenţie chirurgicală în ultimele 4 săptămâni; TVP sau TEP în antecedente; hemoptizii; malignitate activă. Criteriile Geneva sunt mai detaliate pe grupe de vârstă şi frecvenţa cardiacă, dar, în general, vizează aceleaşi caracteristici.

Pentru pacienţii la care embolia este improbabilă putem alege ulterior fie determinarea D-dimerilor, fie „PERC rule" (Pulmonary Embolism rule-out criteria). Regula PERC este utilă în departamentele de urgenţă când se prezintă pacientul cu dispnee şi durere toracică şi la care probabilitatea calculată de a avea embolie pulmonară este mică (<15%). Acesta cuprinde: vârsta <50 de ani; frecvenţa cardiacă >100/min; saturaţia în O_2 ≥95%; fără hemoptizii; fără estrogeni; fără antecedente de TVP sau EP; fără mărire de volum unilaterală a unui membru; fără chirurgie sau traume care să necesite spitalizare în ultimele 4 săptămâni. În situaţia în care pacientul cu probabilitate mică deja calculată îndeplineşte şi aceste 8 criterii, nu mai necesită teste suplimentare. Dezavantajul regulii PERC este că în condiţiile în care probabilitatea de TEP este mai mare, nu există corelaţii cu investigaţiile imagistice şi valoarea predictivă este foarte mică[33].

Diagnostic diferenţial

Principalele diagnostice diferenţiale care intră în discuţie la pacientul prezentat cu dispnee, durere pleuritică, hipoxemie sunt:

• pneumonia – manifestările tipice (febră, junghi toracic, leucocitoză, aspect radiologic pulmonar de condensare alveolară) pot fi întâlnite şi în infarctele pulmonare, în special în cele care evoluează de mai multe zile; prezenţa factorilor de risc, persistenţa simptomelor sau răspunsul nefavorabil la antibiotice orientează către TEP;

• pneumotoraxul – poate mima embolia pulmonară atunci când pacientul se prezintă cu durere pleuritică intensă şi dispnee; examenul obiectiv pulmonar şi, în special, radiografia pulmonară diferenţiază diagnosticul;

• vasculitele – dispneea, durerea pleuritică, hemoptiziile pot fi motive de prezentare şi pentru pacienţii cu vasculite cu afectare pulmonară; examenul radiologic şi probele biologice pot diferenţia diagnosticul;

• alte boli vasculare pulmonare – trombembolismul venos cronic, hipertensiunea pulmonară, malformațiile arteriovenoase – hipoxemia este prezentă, dar aspectul ecocardiografic ajută la diferențiere;

• bolile interstițiale pulmonare – aspectul radiologic pulmonar și cel tomografic sunt sugestive;

• bolile congenitale cardiace – defectele septale, sindromul Eisenmenger – diferențierea se face relativ ușor ecocardiografic;

• patologia căilor respiratorii inferioare – astm, bronșită, bronșiectazii, aspirație de corp străin – sunt importante istoricul bolii, examenul obiectiv, răspunsul terapeutic la bronhodilatator;

• patologia căilor respiratorii superioare – disfuncția de corzi vocale, obstrucția de căi aeriene superioare, tumori;

• boli neuromusculare – hipoventilație, scleroză multiplă, paralizia diafragmatică, miastenia gravis – istoricul bolii și examenul obiectiv sunt importante;

• șocul din TEP – uneori este greu de diferențiat de șocul anafilactic, șocul indus de droguri sau toxine, șocul neurogenic, comă mixedematoasă; mai ușor sunt de exclus șocul hemoragic, șocul hipovolemic sau șocul septic;

• exacerbarea altor patologii – pacienții spitalizați pentru pneumonie, bronhopneumopatie cronică obstructivă, boli medicale sau chirurgicale acute – își pot complica evoluția cu embolie pulmonară; acest diagnostic trebuie suspicionat ori de câte ori nu evidențiem o cauză clară a exacerbării patologiei.

Complicații

Riscul cel mai mare al pacienților cu embolie pulmonară este cel de *deces*. Acesta se produce de obicei prin insuficiență ventriculară dreaptă acută și scăderea consecutivă a debitului sistemic. Datele obținute din registre și documente de externare ale pacienților cu trombembolism venos au arătat o mortalitate de toate cauzele la 30 de zile cuprinsă între 9% și 11%, iar mortalitatea la 3 luni între 8,6% și 17%[34].

Rezoluția incompletă a trombilor după episodul acut de TEP este notată cu o frecvență destul de mare, atingând 35% într-un studiu scintigrafic, dar cu un grad de obstrucție vasculară pulmonară de <15% în 90% cazuri[35]. La pacienții anticoagulați, rezoluția trombilor evaluată prin angioCT variază de la 40% la 1 săptămână la 81% după 4 săptămâni; rezoluția cea mai rapidă o înregistrează trombii mari și mai lentă trombii segmentari sau subsegmentari[36].

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică după TEP neprovocat are o incidență în jur de 1,5%, cele mai multe cazuri înregistrându-se în termen de 24 de luni de la evenimentul inițial[3].

Recurența precoce a TEP chiar sub tratament anticoagulant variază de la 2% la 2 săptămâni la 8% la 6 luni, rata recurenței fiind mai mare în primele 2 săptămâni, la cei cu neoplazii active sau la cei la care se nu se obțin rapid niveluri terapeutice ale anticoagulării[37]. Recurența tardivă a TEV – după 6 luni sau după întreruperea anticoagulării – a fost raportată cu o incidență între 13% la 1 an, 23% la 5 ani și 30% la 10 ani[38].

Prognostic

Prezența șocului sau a hipotensiunii arteriale în cazul emboliei pulmonare identifică pacienții cu un risc înalt de deces precoce. Recomandările terapeutice sunt dic-

tate de gravitate şi din punct de vedere terapeutic în această situaţie se recomandă reperfuzia precoce prin tromboliză, embolectomia pulmonară sau tratamentul percutan pe cateter.

Pentru pacienţii care nu sunt la risc înalt de deces (fără şoc sau hipotensiune), ghidul european[3] propune criterii diagnostice validate pe baza testelor non-invazive pentru diagnosticul EP în funcţie de probabilitatea clinică. Dintre acestea, indicele de severitate al trombembolismului pulmonar (PESI şi sPESI simplificat) este scorul cel mai bine validat în clasificarea pacienţilor în funcţie de riscul de deces precoce. Versiunea simplificată sPESI ia în calcul: vârsta >80 ani; neoplazia; insuficienţa cardiacă cronică; frecvenţa cardiacă ≥110/min; TA sistolică <100 mmHg; saturaţia O_2 <90%. Fiecare componentă primeşte câte 1 punct. Dacă sPESI = 0 puncte, riscul de mortalitate la 30 zile este 1,0%, iar dacă sPESI este ≥1 riscul de mortalitate la 30 de zile este 10,9%[39].

În cazul pacienţilor care nu sunt în clasa de risc înalt, utilizarea scorurilor validate de predicţie clinică a riscului (PESI sau sPESI) permite diferenţierea pacienţilor cu risc intermediar (pentru care este necesară internarea în spital, administrarea tratamentului anticoagulant şi chiar, în cazul riscului intermediar înalt, a reperfuziei de salvare) de cei cu risc redus la care se poate decide externarea precoce şi administrarea ambulatorie a tratamentului[3]. În cazul pacienţilor cu risc intermediar, evaluarea disfuncţiei ventriculului drept prin ecocardiografie sau tomografie şi a leziunilor miocardice prin biomarkerii de laborator permit diferenţierea unor subcategorii de risc intermediar-înalt şi intermediar-redus.

De reţinut că în cazul pacienţilor cu risc înalt (cu şoc sau hipotensiune arterială) nu este necesară calcularea scorurilor PESI.

Tratament

1. Suportul hemodinamic şi respirator

Constă în administrarea unor volume mici de lichide aproximativ 500 ml pentru creşterea indexului cardiac (volume mai mari ar putea decompensa cordul drept). Uneori sunt necesare substanţe vasopresoare de tipul noradrenalinei, cu efect inotrop pozitiv direct asupra VD şi ameliorarea perfuziei coronariene a VD, dar cu indicaţie doar la pacienţii hipotensivi. La pacienţii cu TEP masiv şi şoc mai pot fi încercate dobutamina, dopamina, adrenalina.

Suplimentarea cu oxigen este adesea necesară, hipoxemia şi hipocapnia fiind frecvent întâlnite la pacienţii cu EP. Uneori este necesar suport respirator de tip intubaţie orotraheală şi ventilaţie mecanică.

2. Anticoagularea

Anticoagularea parenterală trebuie iniţiată la toţi pacienţii cu embolie pulmonară, scopul fiind de prevenire a decesului şi a trombembolismului venos recurent sau fatal. Durata minimă standard indicată este de cel puţin 3 luni, dar uneori anticoagularea este indicată tot restul vieţii, în funcţie de riscul individual al fiecărui pacient în ceea ce priveşte recurenţele trombotice vs. riscul hemoragic[3]. Se începe cu anticoagulante parenterale timp de 5-10 zile, pentru ca apoi să se continue cu anticoagulante orale.

• *Anticoagularea parenterală*

Se poate iniţia chiar înainte de rezultatul testelor diagnostice la pacienţii cu probabilitate clinică înaltă. Ghidul de diagnostic şi tratament al emboliei pulmonare al

Societăţii Europene de Cardiologie (2014)[3] permite alegerea între heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparinux sau heparină nefracţionată, pledând în favoarea primelor două, administrarea acestora asociindu-se cu un risc hemoragic mai redus şi cu un număr mai mic de trombocitopenii induse de heparină (TIH).

HGMM aprobate pentru tratamentul emboliei pulmonare sunt: Enoxaparina (în doză de 1 mg/kgc la 12 ore), Tinzaparina, Dalteparina (indicată la pacienţii cu neoplazii şi TEP în doză unică de 200 U/kgc/zi, dar nu mai mult de 18.000 U/zi timp de o lună, apoi continuă cu 150 U/kgc/zi următoarele 5 luni; ulterior se poate alege între o antivitamină K şi HGMM până la vindecarea cancerului sau tot restul vieţii), Nadroparina. HGMM nu necesită monitorizare de rutină a activităţii anticoagulante.

Fondaparinux este un pentazaharid inhibitor selectiv al factorului Xa, recomandat în priză unică zilnică într-o doză ajustată funcţie de greutatea (G) corporală (5 mg la G <50 kg, 7,5 mg la G 50-100 kg şi 10 mg la G <100 kg). Nu necesită monitorizare, nu sunt descrise reacţii de tip TIH[40], dar este contraindicată la clearance al creatininei <30 ml/min (creşte riscul reacţiilor adverse hemoragice).

Heparina nefracţionată (HNF) se asociază cu un risc crescut de reacţii adverse hemoragice şi de TIH, dar, pe de altă parte, se poate administra şi la cei la care este recomandată reperfuzia primară, la cei cu funcţia renală modificată (Clearance creatinină <30 ml/min) sau pacienţilor cu obezitate severă. Necesită ajustarea dozei în baza aPTT (timpul parţial de tromboplastină activată), care trebuie menţinut între 46–70 secunde (de 1,5-2,3 normalul)[3]. În cazul supradozajului, antidotul folosit este protamina.

• *Antagoniştii vitaminei K*

Anticoagulantele orale tip antivitamină K – warfarină, acenocumarolul, fenprocumonul, fenindiona şi flunidiona – se află în uzul clinic de peste 50 de ani şi au reprezentat „standardul de aur" în terapia anticoagulantă orală, fiind prescrise şi în prezent la majoritatea pacienţilor. Administarea anticoagulantelor orale din această categorie ar trebui începută la pacientul cu embolie pulmonară chiar din prima zi şi suprapusă cu anticoagularea parenterală cel puţin 5 zile sau până când INR (International Normalized Ratio) are o valoare între 2 şi 3 pentru două zile consecutiv[41]. Doza zilnică se ajustează apoi în funcţie de INR, care trebuie menţinut între 2-3. În cazul reacţiilor adverse hemoragice asociate cu supradozajul, se poate administra plasmă proaspătă congelată.

• *Anticoagulante orale noi*

Medicamentele anticoagulante orale noi (NOAC) sau non-antivitamine K au fost recent aprobate atât pentru prevenţia trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare, cât şi pentru tratamentul curativ al trombembolismului venos şi profilaxia secundară de prevenţie a recurenţelor. Ghidul actual menţionează utilizarea NOAC în tratamentul emboliei pulmonare fără şoc sau hipotensiune arterială (cu risc intermediar sau redus)[3].

Studiile care au comparat NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) cu heparină/warfarină au demonstrat non-inferioritatea acestora în termeni de eficacitate şi posibil un profil de siguranţă mai bun din punct de vedere al sângerărilor. La acest moment, NOAC reprezintă o alternativă la tratamentul standard, având avantajul că nu necesită dozarea INR, au doze fixe, debut rapid al acţiunii, puţine interacţiuni cu medicamentele sau alimentele. Dacă se optează pentru rivaroxaban (15 mg × 2/zi, 3 săptămâni, urmat de 20 mg/zi)[42] sau (apixaban 10 mg × 2/zi, 7 zile, urmat de 5

mg × 2/zi)[43], tratamentul anticoagulant ar trebui început direct sau doar după 1-2 zile de administrare de HNF, HGMM sau fondaparinux. Dabigatranul (150 mg × 2/zi; 110 mg × 2/zi la pacienţii cu vârstă peste 80 de ani sau la cei care primesc concomitent verapamil) este recomandat după 5-10 zile de tratament parenteral din faza acută ca alternativă a tratamentului anticoagulant[44], cu aceeaşi indicaţie fiind propus şi edoxabanul[45] pentru care sunt în desfăşurare procedurile de aprobare în Uniunea Europeană. Niciunul dintre NOAC nu este recomandat la pacienţii cu afectare renală severă.

• *Durata anticoagulării*

Scopul terapiei anticoagulante în embolia pulmonară este să prevină recurenţa trombembolismului venos. Din studiile clinice reiese că pacienţii cu TEP trebuie să primească cel puţin 3 luni de tratament anticoagulant; continuarea indefinită a tratamentului reduce riscul de TEV cu 90%, dar acest beneficiu este redus printr-o rată de 1% de sângerări anuale majore[46]. Anticoagulantul trebuie deci întrerupt când considerăm că riscurile depăşesc beneficiile. Cancerul activ este un factor de risc major pentru recurenţa TEV, acesta atingând un procent de 20% în primele 12 luni după eveniment[47]; de aceea, pacienţii neoplazici sunt candidaţi la tratament anticoagulant tot restul vieţii după un prim episod de TEP sau TVP. Rata de recurenţă după întreruperea anticoagulantului la restul populaţiei cu TEV este de 2,5% pe an după TEP provocat de factori reversibili şi de 4,5% pe an în cazul TEP neprovocat[48].

Recomandările actuale privind durata anticoagulării pot fi rezumate astfel[3]:

• TEP secundar unui factor de risc tranzitor (reversibil) – durată anticoagulare orală 3 luni;

• TEP neprovocat – durată minimum 3 luni după primul episod, cu prelungire dacă riscul hemoragic e mic;

• TEP neprovocat – al doilea episod – anticoagulare indefinit;

• TEP şi cancer activ – HGMM primele 3-6 luni, apoi anticoagulare fie HGMM, fie anticoagulant oral nedefinit sau până se rezolvă neopazia;

• NOAC reprezintă o alternativă la antivitaminele K dacă e necesară prelungirea duratei de anticoagulare, excepţie făcând pacienţii cu afectare renală severă;

• Periodic trebuie evaluat raportul risc/beneficii.

3. Tratamentul trombolitic

Tratamentul trombolitic este superior restabilirii perfuziei pulmonare în comparaţie cu heparina nefracţionată. Beneficiile hemodinamice ale tromboliticelor sunt manifeste în primele zile după administrare, dar la supravieţuitori aceste avantaje nu se mai menţin după prima săptămână post-tratament. Răspunsul terapeutic maxim se obţine în cazul administrării acestora în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, dar poate fi prezent şi la 6-14 zile de la debut[49].

Deşi mai mulţi agenţi trombolitici au fost testaţi în embolia pulmonară (reteplaza, desmoteplaza, tenecteplaza), tromboliticele care rămân aprobate în tratamentul emboliei pulmonare sunt: streptokinaza, urokinaza şi activatorul tisular al plasminogenului recombinat (rtPA). Pentru streptokinază există două regimuri de administrare: unul prelungit 250.000 U în 30 min, apoi 100.000 U/oră timp de 12-24 de ore şi unul accelerat 1,5 mil U în 2 ore, acesta din urmă fiind cel preferat[50]. Riscul cel mai mare al terapiei trombolitice rămâne cel de sângerare, inclusiv intracraniană. În actualul ghid, contraindicaţiile absolute şi relative ale trombolitice rămân cele cunoscute, cu men-

ţiunea că în cazul riscului înalt sau ameninţării vitale toate contraindicaţiile devin relative. Nu este recomandată administrarea de rutină a trombolizei sistemice la pacienţii fără risc înalt, dar această resursă terapeutică trebuie luată în consideraţie în cazul pacienţilor cu risc intermediar înalt şi semne clinice de decompensare hemodinamică.

4. Embolectomia chirurgicală

Este indicată în embolia pulmonară cu risc crescut, dar şi în cazuri selecţionate de pacienţi cu EP cu risc intermediar, în special în situaţia în care tromboliza e contraindicată sau a eşuat[3].

Metoda implică circulaţie extracorporeală, evitarea cardioplegiei, incizia bilaterală la nivelul arterei pulmonare şi îndepărtarea cheagurilor până la nivelul ramurilor segmentare. Mortalitatea perioperatorie se situează sub 6%[51].

5. Tratament intervenţional percutan direcţionat pe cateter

Are ca scop îndepărtarea trombilor obstructivi din arterele pulmonare principale, ameliorarea hemodinamicii VD, a simptomelor şi creşterea supravieţuirii.[52] Există tehnici intervenţionale fără tromboliză locală de tipul fragmentarea trombilor, trombectomie (rheolitică, de sucţiune, rotaţională), cât şi tehnici care combină intervenţiile pe cateter cu tromboliză locală (tromboliză direcţionată pe cateter, tromboliză farmaco-mecanică)[3].

6. Filtrele venoase

Filtrele venoase sunt indicate la pacienţii cu embolie pulmonară acută şi contraindicaţii absolute de anticoagulare şi la cei cu EP recurentă confirmată, în pofida terapiei anticoagulante adecvate[3]. Filtrul se plasează de obicei în porţiunea infrarenală a venei cave inferioare, iar dacă există trombi şi la nivelul venelor renale, atunci se vor poziţiona suprarenal. Complicaţiile sunt relativ frecvente, variind de la tromboze la locul de inserţie la tromboze recurente, sindrom post-trombotic, ocluzie venă cavă inferioară[53]. Plasarea filtrelor în vena cavă superioară se însoţeşte de risc de tamponadă pericardică[54].

Bibliografie

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality, *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism, *Circulation,* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
3. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J,* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
4. Mitchell RN, Kumar V. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Basic Pathology.* 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:60-80.
5. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH et al. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10):1712–1723.
6. Gussoni G, Frasson S, La Regina M et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry, *Thromb Res,* 2013;131(1):24–30.
7. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study, *J Thromb Haemost,* 2008;6(4):632–637.